

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



PREVALENCIA DE LA ENCEFALITIS VIRAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DURANTE EL PERIODO DE 1993 AL 2003.

Y.R. Peña

DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

2004

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA IVONNE VACIO MURO



[Signature]

TUTOR: DR. JOSE DE JESUS CORIA LORENZO
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

MEXICO, D. F.,

FEBRERO DEL 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

- ❖ Dedicado a mis tres amores en la vida:
 - A Dios que me permite ser quien soy y a seguir adelante con mi vida y me ayuda a levantarme una y otra vez en los momentos más difíciles.
 - A mi hijo Abraham que al llegar a mi vida me la llenó de luz y alegría, él es mi razón para seguir adelante con felicidad y sin flaquear.
 - A mi querido esposo, Antonio, a quien amo con todo mi corazón, por su comprensión, amor y paciencia que me ha brindado en forma incondicional en cada uno de los momentos de mi vida.

- ❖ A mis padres, Sergio y Ma. de los Ángeles, a quienes quiero y admiro, ellos estuvieron en forma incondicional a mi lado en los momentos de soledad, tristeza y alegría.

- ❖ A mi hermana y Psicóloga personal, Ma. De los Ángeles quien me brindó ayuda en los momentos críticos de mi vida.

- ❖ A mi abuelito Cecilio, a quien extraño y quiero, desde siempre y aún en la nueva vida, ha confiado en mí como médico y como persona.

- ❖ A mi hermana Karina por compartir conmigo los momentos de alegría y tristeza, por confiar en mí.

- ❖ A mis abuelitos Catalina, Socorro e Hilario, por creer en mí, por su apoyo incondicional en todas mis decisiones, así como por el amor que me otorgan.

AGRADECIMIENTO:

- A Ivonne Álvarez Peña, por su amistad incondicional, durante mi estancia en la residencia.
- Al mi asesor de tesis, el Dr. José de Jesús Coria L., quien con su apoyo y paciencia logré culminar mi trabajo de investigación.
- Al M.C. Alfonso Reyes quien me orientó en la realización de mi trabajo de investigación.
- Al los directivos del Hospital Infantil de México quienes creyeron y confiaron en mí para darme la oportunidad de realizar la especialidad de Pediatría en este Hospital.
- A todos mis compañeros de guardia que gracias a su amistad y comprensión mis días de residencia se hicieron más felices.
- A todos los niños por permitirme aprender con ellos a lo largo de mi residencia y crecer día con día como persona y como médico.

CONTENIDO

	Pag.
Lista de tablas	i
I.-Introducción.....	8
1.- Epidemiología	9
2.- Etiología	10
3.- Patogenia	11
4.- Cuadro clínico	13
5.- Diagnóstico	14
6.- Diagnóstico diferencial	17
7.- Tratamiento	19
8.- Pronóstico	20
9.- Complicaciones	20

10.-Planteamiento del problema.....	21
II.- Metodología	23
III.- Resultados	24
IV.- Discusión	39
V.- Referencias bibliográficas	45

I.- TABLAS:	Pag.
- Tabla 1	25
- Tabla 2	25
- Tabla 3	26
- Tabla 4	27
- Tabla 5	29
- Tabla 6	30
- Tabla 7	32
- Tabla 8	33
- Tabla 9	34
- Tabla 10	35
- Tabla 11	36
- Tabla 12	38

II.- GRAFICAS:	
- Gráfica 1	24
- Gráfica 2	26
- Gráfica 3	27
- Gráfica 4	28
- Gráfica 5	29
- Gráfica 6	30
- Gráfica 7	31
- Gráfica 8	35
- Gráfica 9	37

I.- INTRODUCCION

El Sistema Nervioso Central está expuesto a múltiples infecciones, las cuales pueden ser provocadas por una gran variedad de microorganismos.

En esta ocasión nos ocuparemos en el estudio de la encefalitis viral, la cual es la inflamación del encéfalo, teniendo como causa una infección por virus (2,3,5,9,10). En la literatura se utilizan algunos sinónimos para referirse a esta patología como son meningoencefalitis viral ó meningitis aséptica. Ésta última en cierta forma no es tan específica, como se sabe, incluye a las infecciones del sistema nervioso central causada por hongos, parásitos, tuberculosis, virus, etc., que así como en la viral es difícil demostrar la presencia del agente en el líquido cefalorraquídeo (3,9,10).

La encefalitis es una manifestación poco frecuente de las infecciones virales en humanos, ésta generalmente es de curso benigno ya que en la mayoría de los casos se autolimita (27). Mientras que muchos individuos desarrollan infecciones virales sistémicas, sólo unos pocos presentan infección sintomática del sistema nervioso central (SNC). Esto se debe a que los virus varían ampliamente en su potencial para producir infección a este nivel. Para algunos virus (por ejemplo el virus de la parotiditis), la infección del SNC es frecuente pero relativamente benigna. Para otros (por ejemplo la encefalitis japonesa), la enfermedad del SNC es la manifestación clínica más importante de la infección sistémica. Un tercer

grupo de virus son aquellos que comúnmente causan infección pero que raras veces causan encefalitis (por ejemplo el virus Herpes simple). Por último, hay virus para los cuales la infección resulta inevitable y exclusivamente en el SNC (por ejemplo el virus de la rabia). Además de la presentación aguda, otros virus (por ejemplo el virus del sarampión) pueden causar encefalitis postinfecciosa (21).

1.- EPIDEMIOLOGÍA:

La encefalitis viral es una de las causas más frecuentes de hospitalización por infecciones de sistema nervioso central. En Estados Unidos se presentan aproximadamente 20,000 casos por año (6), con una incidencia de 4.4/100 000 (27). Esta infección se presenta principalmente en la primera década de la vida, con un pico de incidencia en los primeros 6 meses de vida (2). Su presentación es durante todo el año. Sin embargo, en algunas ocasiones tienen relación con las estaciones del año, es más frecuente en el verano y a principios del otoño, en donde se observan principalmente las encefalitis causadas por enterovirus (21,27). En la literatura, se reporta que en un 85% de los casos se identifica alguno de estos agentes ya que su diseminación es de persona a persona (1,2,3,9,21). Por la gran variedad de virus causantes de esta enfermedad no se tiene un patrón epidemiológico establecido (2).

2.- ETIOLOGÍA:

Hay una gran diversidad de agentes etiológicos de la encefalitis viral, como lo son el virus del herpes simple (el 90% de las infecciones por herpes es del tipo 1 (22)), virus de la varicela zoster, virus Epstein-Barr, parotiditis, sarampión y los enterovirus, quienes son causa de encefalitis aguda en individuos inmunocompetentes y previamente sanos (23,27)). También el agente etiológico está relacionado con la edad, a pesar de que cualquier virus puede verse implicado como causante de encefalitis viral en todas las edades; en el recién nacido la encefalitis viral suele ser parte de un trastorno que afecta múltiples órganos (6). En este grupo predominan los virus de la rubéola, citomegalovirus, herpes tipo 1, herpes tipo 2 y enterovirus. En este sentido, el lactante está afectado por los virus antes mencionados y se agrega el virus Epstein-Barr (3,5); los preescolares y escolares también son afectados por estos virus. Sin embargo, predominan los virus de la varicela (3,4) y del sarampión. Asimismo, en los escolares predomina el virus de la parotiditis. Otros virus que pueden provocar encefalitis que son poco frecuentes, son el virus de la hepatitis A, hepatitis B, rabia, virus sincicial respiratorio, virus La Crosse, virus de San Luis y virus japonés B (3,5).

En los lactantes mayores y niños puede ser la causa meramente infecciosa ó reflejar una reacción inmunitaria aberrante a una infección

previa, a esto se le conoce como encefalitis postinfecciosa (6,8,9). Los virus más relacionados con esta presentación son el virus del sarampión, virus de parotiditis, virus de rubéola, virus de varicela-zoster, virus del herpes tipo 6 (HHV-6) y virus influenza (6,9). La etiología también puede variar según la región geográfica donde se encuentre. Por ejemplo, la causa más frecuente de encefalitis en Australia es el virus de la encefalitis Japonesa, el virus de la encefalitis Murria Valley. Ambos son un tipo de flavivirus (19). En el caso de Estados Unidos, el virus herpes simple es el más frecuente (1).

En un estudio realizado en el Hospital Infantil Universitario de Leipzig, Alemania (2002), se encontró que la etiología mas frecuente en su medio fue por los enterovirus principalmente por el Echo virus (27).

3.- PATOGENIA:

Es poco frecuente que una infección viral sistémica se complique con encefalitis viral (9). Existen dos vías descritas para la invasión del virus al sistema nervioso central, la vía hematológica y vía neuronal. La vía *hematológica* ocurre después de la invasión del virus en el organismo, se presenta una replicación local en los ganglios linfáticos regionales hasta invadir el torrente sanguíneo, esto provoca una invasión a las células del sistema reticuloendotelial, principalmente hígado, bazo, nódulos linfáticos y en algunas ocasiones músculo, en donde se replica y ocurre una segunda viremia, para así poder invadir el sistema nervioso central (2,9,10).

Esto ocurre por la existencia de alguna alteración en la barrera hematoencefálica con inflamación concomitante del endotelio capilar de los vasos corticales a nivel de la sustancia gris y sustancia blanca, ocurriendo una infiltración linfática perivascular que resulta de la invasión pasiva del virus a través del endotelio por pinocitosis de los plexos coroideos, o bien, por la replicación activa del virus en las células endoteliales, permitiendo el paso directo de los virus, o bien, alojamiento del virus en los plexos coroideos (2,9,21). En la *vía neuronal* hay una inoculación directa del virus ó después del contacto directo con terminaciones nerviosas libres en sitios especializados como sistema olfatorio, mucosa intestinal, labios, córnea, entre otros, donde se replica localmente y los viriones son transportados por los axones hasta llegar al sistema nervioso central. Algunos ejemplos de esto son el virus del herpes simple, que generalmente lo hace posterior a una estomatitis, y la rabia que involucra al sistema límbico después de una inoculación directa a nivel de nervios periféricos(2,9).

Existe neurotropismo característico en ciertos virus. En el caso de los poliovirus, su área de afección son las neuronas motoras. afectan principalmente las neuronas motoras. Por su parte, el virus de la parotiditis puede afectar a las células endimarias. Por otro lado, el virus de la rabia afecta a las neuronas motoras. Finalmente, el virus del herpes simple afecta al lóbulo temporal y frontal (5). Debido a lo anterior, las manifestaciones

clínicas van a depender del sitio afectado. Según su patogénesis, la encefalitis viral se puede dividir en encefalitis aguda y en encefalomielitis postinfecciosa(9).

4.- CUADRO CLÍNICO:

Cabe señalar, que existe una gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad, que puede ser asintomática o presentar síntomas que van de leves a severos y que rápidamente conducen a la muerte. Cuando hay manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos se presenta cefalea, alteraciones en el estado de alerta y vómito (19). Ésta es la tríada más frecuente de las manifestaciones clínicas de la encefalitis. Sin embargo, existen otros síntomas frecuentes como la desorientación, trastornos en la conducta y el lenguaje, crisis convulsivas e incluso, hemiparesia (21). En algunos de los casos pueden encontrarse datos meníngeos, esto lo distingue de la meningitis bacteriana, ya que en ésta se presenta rigidez de nuca y fiebre (2, 3,5,6,9,10). Debido al neurotropismo, las manifestaciones clínicas varían según el sitio afectado; por ejemplo, el virus del herpes simple afecta el lóbulo temporal, en donde encontramos al inicio del cuadro presencia de fiebre, malestar general, irritabilidad y datos inespecíficos durante 1 a 7 días con progresión a los signos y síntomas neurológicos en 3 a 7 días, como son afasia, anosmia, convulsiones del

lóbulo temporal y datos de focalización y finalmente estado de coma. Además, cuenta con una gran virulencia que puede conducir a la muerte rápidamente (2,5,8). De tal manera, es muy importante la exploración física minuciosa, ya que así desde el principio se puede sospechar el agente causal e iniciar el tratamiento específico y oportuno (2,5,9).

Finalmente, una presentación bifásica, con una enfermedad sistémica seguida de enfermedad del sistema nervioso central, es característica de la encefalitis por enterovirus (22).

5.- DIAGNÓSTICO:

Para llegar al diagnóstico de encefalitis viral es muy importante la historia clínica, haciendo énfasis en antecedentes tales como el contacto con un enfermo 2 a 3 semanas previas al inicio de los síntomas, infección de vías aéreas superiores o bien enfermedad diarreica 2 a 3 semanas antes de los síntomas, así como mordeduras por algún animal rabioso (2,6,9). Esto nos orienta a determinar clínicamente el probable agente etiológico, ya que como sabemos, solo en un 30% de los casos es posible aislarlo(2,1). Por esta razón, se han hecho varios estudios con el afán de identificar la técnica de laboratorio más apropiada para identificar el agente etiológico de las encefalitis virales. Por ejemplo *Gendelman y cols. (1984)* estudiaron cerebros de pacientes fallecidos con diagnóstico de encefalitis por sarampión, sin encontrar ningún tipo de virus en todos los cerebros

estudiados (23). Por otro lado, en el Hospital de Beijing se realizó un estudio entre junio de 1991 a octubre de 1994, en busca de anticuerpos tipo IgM para enterovirus, herpes virus, parotiditis, rubéola y virus de encefalitis japonesa; en el que se encontró positivo sólo el 36% (35 de 97) de los casos, los virus que se encontraron con mayor frecuencia fueron enterovirus (16); En otro estudio prospectivo realizado en Bangkok de 1996 a 1998 encontraron la causa en 65% de los pacientes por medio de PCR y anticuerpos séricos (20). Finalmente, en la Universidad de Colorado (de 1993 a 1996) se estudió una serie de muestras de LCR en búsqueda de presencia del virus Herpes simple, por medio de PCR, del cual los resultados positivos fueron solo el 7.6% de las 1225 muestras estudiadas.

En algunos casos es difícil determinar la etiología de la neuroinfección, por lo que se puede iniciar tratamiento antimicrobiano hasta esperar los cultivos, sobre todo en pacientes seriamente afectados (1).

Los estudios de laboratorio y gabinete que nos ayudan a confirmar el diagnóstico son:

- a) *Líquido cefalorraquídeo*. Con aspecto de agua de roca, habitualmente con pleocitosis (generalmente no mayor a 500 células/mm³, en ocasiones pueden estar normales), con predominio de linfocitos. Aunque, en las primeras 12 hrs de iniciada la infección del SNC puede haber predominio de polimorfonucleares, las proteínas están aumentadas de 0.5 a 1 g/L, la glucosa generalmente

es normal (21). Sin embargo, algunos virus pueden provocar hipoglucorraquia, como lo son el virus de la parotiditis, virus del herpes simple, enterovirus y el virus de la varicela (2,3,5,9,10). Por otro lado, en un porcentaje pequeño (3-5%), las características del líquido cefalorraquídeo es normal, incluyendo la infección por el virus del herpes (21).

- b) *Los estudios inmunológicos en suero y líquido cefalorraquídeo.* Es importante que este tipo de estudios se realicen en forma pareada (2). La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la amplificación del DNA es un método diagnóstico de elección para los enterovirus, citomegalovirus, herpes simple 6 y herpes virus simple (1,2,3,9,21). Asimismo, se ha estudiado la especificidad (94%) y la sensibilidad (99%) para la encefalitis herpética. Por lo que, una PCR para herpes virus es positiva en más del 80% de los casos incluso hasta una semana después de iniciado el tratamiento antiviral (9). Por último, Bötner (1) menciona sólo encontrar en un 46.5% de los casos estudiados la presencia de enterovirus, estos resultados los correlacionó con cultivos virales encontrando ligera discrepancia, ya que en 4 de los pacientes con PCR positiva no se logró aislar el virus.
- c) *El cultivo viral.* Es importante para determinar el germen causal, por lo que es adecuado realizarlo en líquido cefalorraquídeo, exudado faríngeo, orina y heces, principalmente para búsqueda de

enterovirus, ya que sabemos que es una de las causas más frecuentes de esta enfermedad en nuestro medio. En este sentido, cabe señalar que identificar el agente causal es de poco valor terapéutico, pero sí es útil para el pronóstico (5,9).

d) *Tomografía axial computada*. Esta puede ser normal en los primeros 5 días de iniciado el cuadro clínico. A través de ésta, se puede encontrar zonas hemorrágicas o bien áreas de isquemia principalmente cuando se trata de encefalitis herpética. En otras etiologías, se observa solo edema del parénquima cerebral y no en todos los casos (2,6,9).

e) *Electroencefalograma*. Este estudio es útil si se sospecha encefalitis herpética, ya que se observan datos de focalización a nivel de lóbulo temporal que se caracterizan por descargas epileptiformes paroxísticas unilaterales, ondas de gran amplitud, actividad lenta irregular y ondas en espiga que son típicas de esta etiología (6,21); en encefalitis por enterovirus se observan alteraciones difusas (1,2,6).

6.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (6):

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la meningoencefalitis viral, tenemos a las siguientes etiologías:

a) Infecciosas

- Meningitis bacteriana
- Meningitis tuberculosa
- Meningoencefalitis por *criptococos*
- Fiebre maculada de las Montañas Rocosas
- Abscesos cerebrales

b) Tóxicos

- Intoxicación por fármacos
- Encefalopatía del saturnismo
- Intoxicación por monóxido de carbono
- Tos ferina
- Shigelosis

c) Metabólicas

- Síndrome de Reye
- Encefalopatía hepática
- Uremia
- Hipoglucemia
- Estado hiperosmolar
- Acidemia orgánica
- Aminoacidopatías
- Defectos del ciclo de urea
- Defectos de la oxidación de grasa

- Porfiria intermitente aguda

d) Vasculitis

- Lupus eritematoso sistémico
- Poliartritis nodosa

e) Otras

- Cuadro inicial de epilepsia
- Neoplasias
- Accidente cerebrovascular
- Hipertensión intracraneal
- Traumatismo
- Migraña confusional aguda

7.- TRATAMIENTO:

El tratamiento esta encaminado básicamente a las medidas de sostén, ya que hay una gran variedad de sintomatología. Por lo que, la principal atención es el cuidado del desequilibrio hidroelectrolítico, crisis convulsivas y edema cerebral (2,6,22).

Existen virus para los cuales se ha demostrado tratamiento antiviral eficaz, como lo es el caso del virus herpes, con el que se utiliza el acyclovir a 80 mg/kgd en 4 dosis durante 2 a 3 semanas (mínimo 14 días), iniciando en cuanto se sospeche dicha etiología disminuye en forma muy importante

la morbimortalidad (11). El acyclovir se ha utilizado en forma eficaz en encefalitis por varicela. Por otro lado, en la encefalitis por arbovirus se ha utilizado la ribavirina con buenos resultados. Asimismo, para la encefalitis por Epstein-Barr se ha utilizado acyclovir y ganciclovir. Sin embargo, no se han demostrado su utilidad (5).

8.-PRONÓSTICO:

El pronóstico es muy variable, ya que influyen muchos factores. Sin embargo, de manera general se ha observado que a menor edad de presentación las manifestaciones clínicas son más severas, y con esto las posibilidades de presentar secuelas neurológicas graves aumentan (2,3).

9.- COMPLICACIONES:

Los índices de mortalidad en la encefalitis viral pueden variar desde muy baja (por ejemplo por Epstein-Barr) a muy alta (por ejemplo la encefalitis Equina). En el caso de la encefalitis por el virus de la rabia invariablemente es fatal. Por su parte, los índices de mortalidad en la encefalitis por herpes virus no tratada es cercana al 70% y menos del 3% recuperan funciones neurológicas normales. Con relación a lo anterior, se realizó un análisis retrospectivo (23) de pacientes con diagnóstico de encefalitis por herpes simple, se encontró que el 16% de los pacientes

sobrevivieron. Asimismo, se encontró que el tratamiento oportuno con acyclovir reduce la mortalidad de ésta entidad del 20 al 30% (23). En otro estudio se observó que el 80% de los pacientes tratados con acyclovir sobrevivieron y las secuelas neurológicas severas se presentaron en cerca de la mitad de los sobrevivientes (23).

La hipoperfusión persistente unilateral en el SPECT cerebral es también un marcador de mal pronóstico para la recuperación (23).

Algunas de las complicaciones durante la encefalitis aguda pueden ser hipertensión endocraneana, infarto cerebral, trombosis venosa cerebral, secreción inapropiada de hormona antidiurética y coagulación intravascular diseminada, ésta depende del agente etiológico, de la edad del paciente y la severidad del cuadro clínico.

10.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hasta ahora, no se tiene un estudio adecuado de la epidemiología de la encefalitis viral en nuestro Hospital. Y por ende, desconocemos cuál es su morbimortalidad asociada, así como la frecuencia de las secuelas neurológicas y la severidad de las mismas y si hay en un momento dado diferencias en lo anterior al comparar entre uno y otro virus.

a).- Justificación.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez sólo se han hecho estudios de incidencia de meningitis bacteriana y tuberculosa, por lo que consideramos prudente el realizar el estudio para determinar la prevalencia de la encefalitis en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", además de determinar si existe relación entre la magnitud de los síntomas al inicio del cuadro con la severidad de las secuelas.

b).- Objetivo.

Determinar la prevalencia de encefalitis viral así como las secuelas neurológicas a su egreso provocadas por la misma en niños menores de 18 años de edad atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo de enero de 1993 hasta diciembre del 2003. Con la finalidad de determinar el número de casos de encefalitis viral por año, durante el periodo comprendido de enero de 1993 a diciembre del 2003, determinar la prevalencia de encefalitis viral según grupo de edad: neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes, enumerar las secuelas neurológicas de los pacientes a su egreso, así como, comparar la gravedad de las secuelas neurológicas según el grupo de edad.

II.- METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos, durante el periodo comprendido de enero de 1993 a diciembre del 2003. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes que hayan ingresado con diagnóstico de encefalitis viral al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo ya mencionado. Los datos obtenidos de los expedientes se recopilaron en un formato de Excel (apéndice A), en donde se revisaron las variables de edad, fecha de ingreso, tiempo de evolución, signos y síntomas al ingreso, características del líquido cefalorraquídeo y secuelas al egreso.

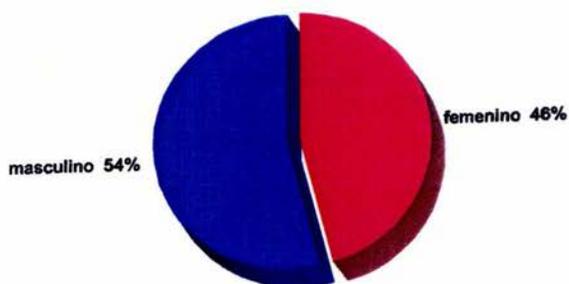
En el estudio se incluyeron a todos los pacientes con encefalitis viral corroborado por líquido cefalorraquídeo con las siguientes características: aspecto agua de roca, pleocitosis de predominio mononuclear, ausencia de bacterias, así como cultivo negativo para bacterias; además se incluyeron a pacientes con sospecha por cuadro clínico de encefalitis de etiología viral quienes tuvieron reporte de líquido cefalorraquídeo aséptico. Todos los pacientes se valoraron por el servicio de Neurología. Se excluyeron a todos los pacientes que hayan presentado meningoencefalitis de etiología bacteriana, tuberculosa o micótica, a los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano previo a su ingreso, además de los pacientes con encefalitis viral secundaria a Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

En el análisis de datos se realizó estimación puntual y por intervalos de confianza al 95% del parámetro poblacional de interés (proporción). Los resultados se describieron en proporciones y frecuencias representados en tablas y gráficas.

III.- RESULTADOS

Al finalizar la recopilación de los datos se encontraron 100 casos de encefalitis viral de enero de 1993 a diciembre del 2003, de los cuales 46% fueron mujeres y 54% fueron hombres (gráfica 1). Además se encontró con una prevalencia del 0.1%, con un intervalo de confianza al 95% de 0.04% al 0.1%.

Gráfica 1 . Distribución de la encefalitis viral en el HIM, según el sexo.



La edad de distribución fue entre los 3 meses a 15 años de edad con una media de 5 años 11 meses (tabla 1).

Tabla 1. Edad de presentación de la encefalitis viral en el HIM

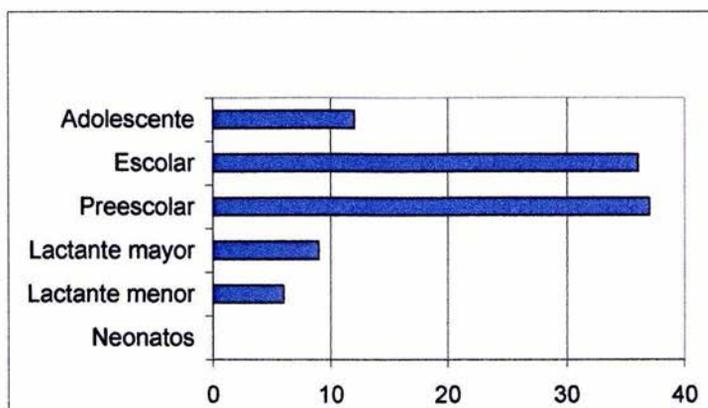
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (meses)	3	180	71.69	48.888

Según la edad, el grupo más afectado fue el de los preescolares (37%) y escolares (36%) como se muestra en la tabla 2 y gráfica 2.

Tabla 2. Afección de la encefalitis viral en el HIM según grupo etario.

GRUPO ETARIO	%
Neonatos	0
Lactante menor	6
Lactante mayor	9
Preescolar	37
Escolar	36
Adolescente	12

Gráfica 2. Distribución por grupo etario de la encefalitis viral en el HIM.

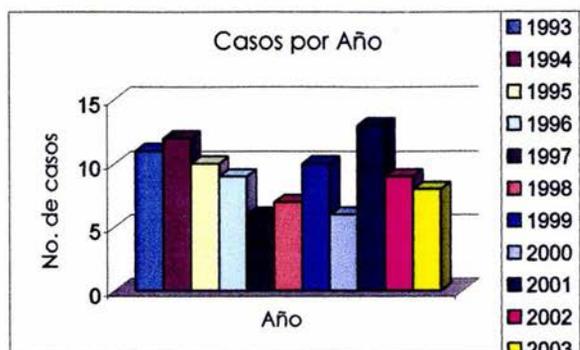


Se encontró que en los meses de junio (15%) y julio (13%) se presentaron mayor número de casos de encefalitis viral en este Hospital, durante el periodo de estudio. El mayor número de casos por año se observó en el año del 2001, con 13 casos, seguido del año 1994 con 12 casos y el año 1993 con 11 casos, el resto de los años con menor número de casos, como se muestra en la tabla 3 y gráfica 3.

Tabla 3. Distribución de los casos de encefalitis viral por mes y por año.

Año/mes	enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiem	octubre	noviem	diciem
1993			1			2	1	1	1	1	1	3
1994	1			3	2	2	2	1				1
1995	1					2	2	1	1	2	1	
1996	2		1	2			1		1		1	1
1997	1					2	1		2			
1998						1	4	1	1			
1999	1			2	1	2	1	1	1	1		
2000		1		1		2		2				
2001	1	2		1	2			2	2	1	2	
2002		3	2		1					1	1	1
2003	2					3	2					1

Gráfica 3. Número de casos de encefalitis viral por año.

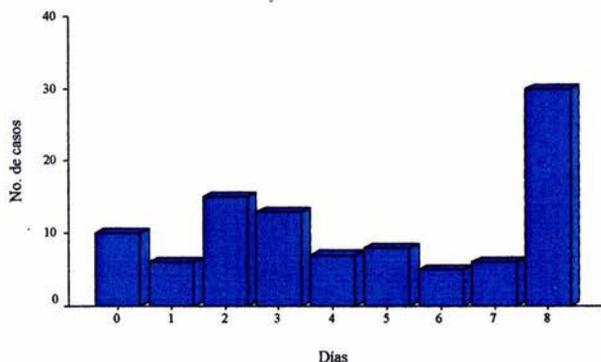


Según el tiempo de evolución de los síntomas a su ingreso (tabla 4 y gráfica 4), se observó que el tiempo más frecuente de inicio de los síntomas previos al ingreso a este hospital fue de 8 ó más días (30%). Algunos de los pacientes acudieron al Hospital con menos de 24 hrs (10%) de haber iniciado los síntomas neurológicos.

Tabla 4. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas previos al ingreso.

Días	Frecuencia	%
0	10	10.0
1	6	6.0
2	15	15.0
3	13	13.0
4	7	7.0
5	8	8.0
6	5	5.0
7	6	6.0
8	30	30.0
Total	100	100.0

Gráfica 4. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas neurológicos previos a su ingreso.



Manifestaciones clínicas.

Los 3 síntomas más frecuentes que se presentaron en los pacientes estudiados fueron fiebre en el 61%, vómito en el 35% y crisis convulsivas en el 37% de los pacientes, el resto de los síntomas se muestran en la tabla 5 y gráfica 5. Algunos de los pacientes presentaron otros síntomas menos frecuentes (32%) como lo son rechazo a la vía oral, afasia, fotofobia, ptosis palpebral, nistagmus, corea, cambios de conducta, desorientación, temblor de intención, entre otros.

A la exploración física al ingreso los datos neurológicos más frecuentes fueron deterioro del estado de alerta en el 51%, hiperreflexia en el 41% y la presencia de Babinski en el 23% de los pacientes, el resto se mencionan en la tabla 6 y gráfica 6. Otros datos neurológicos menos

frecuentes (32%) que presentaron los pacientes fueron alucinaciones, extrapidalismo, clonus, fotofobia, papiledema, nistagmus, entre otros.

Tabla 5. Síntomas más frecuentes en los casos de encefalitis viral del HIM

SINTOMA	%
Fiebre	61
Crisis convulsivas	37
Alteraciones del estado de alerta	29
Vómito	35
Ataxia	29
Cefalea	29
Irritabilidad	23
Disminución de la fuerza	16
Alteraciones del lenguaje	11
Otros	32

Gráfica 5. Síntomas más frecuentes en los pacientes con encefalitis

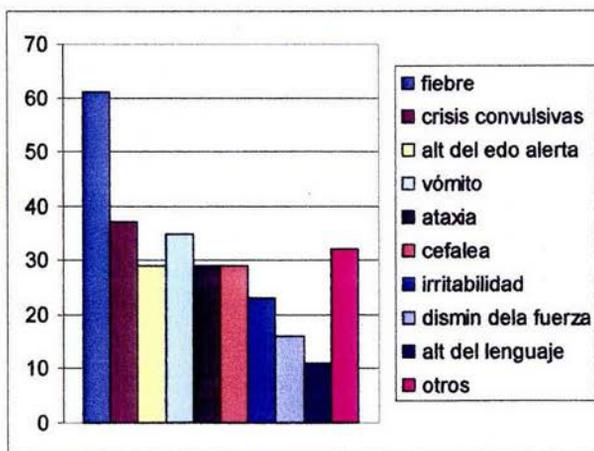
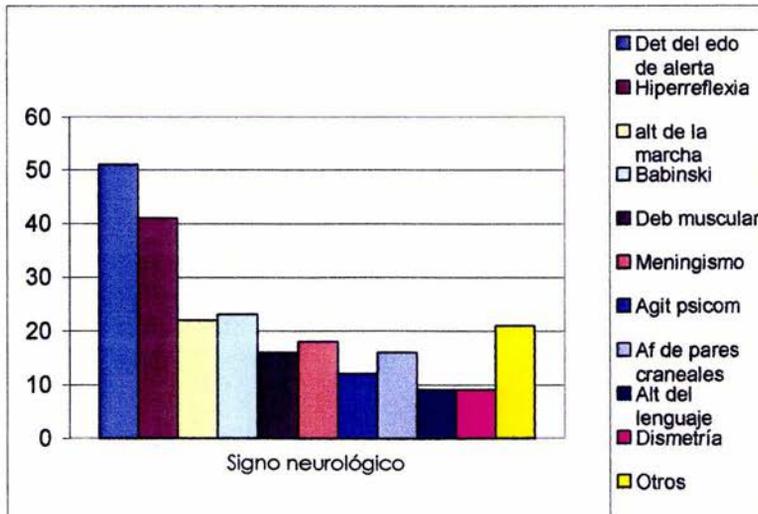


Tabla 6. Datos neurológicos al ingreso de los casos de encefalitis en el HIM

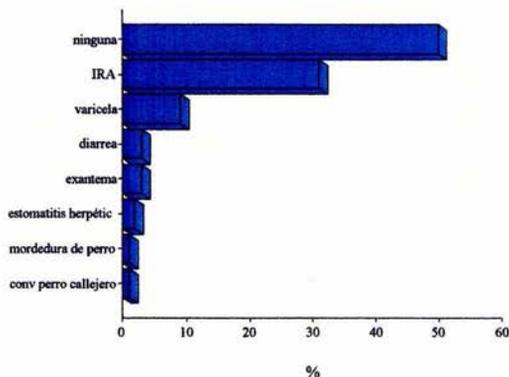
DATO NEUROLOGICO	%
Deterioro del estado de alerta	51
Hiperreflexia	41
Alteraciones de la marcha	22
Babinski	23
Debilidad muscular	16
Datos meníngeos	18
Agitación psicomotriz	12
Afección de pares craneales	16
Alteraciones del lenguaje	9
Dismetría	9
Otros	21

Gráfica 6. Datos neurológicos más frecuentes, encontrados al ingreso.



Cabe señalar que de todos los casos estudiados, el 52% de ellos presentaron antecedente de infección viral (gráfica 7), tales como infección de vías aéreas superiores, varicela, síndrome mano-pié-boca, estomatitis herpética y exantema. Asimismo, se encontraron antecedentes de convivir con perro callejero, en un caso y mordedura de perro no conocido, en otros.

Gráfica 7. Antecedentes de infección en los pacientes con encefalitis.



Diagnóstico.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo se encontró que el 18% de los pacientes presentaron únicamente pleocitosis, sin mencionar diferencial. Asimismo, el 4% de los pacientes presentaron sólo

proteínorraquia y el 5% de los pacientes sólo presentaron hipogluorraquia. Por otro lado, en el 24% de los pacientes se encontró el reporte normal. Finalmente, el resto de los pacientes presentaron más de un valor alterado en el líquido cefalorraquídeo (tabla 7).

Tabla 7. Características de líquido cefalorraquídeo en los pacientes con encefalitis viral en el HIM.

	%
pleocitosis	18.0
proteínorraquia	4.0
hipogluorraquia	5.0
normal	24.0
pleocitosis con proteínorraquia	9.0
predominio de MN con proteínorraquia	1.0
pleocitosis con predominio de MN y proteínorraquia	13.0
pleocitosis con predominio de MN	16.0
predominio de MN con hipogluorraquia	1.0
pleocitosis con hipogluorraquia	3.0
proteínorraquia con hipogluorraquia	1.0
pleocitosis con predominio de MN, Gramm - y culti	1.0
pleocitosis con predominio de MN e hipogluorraqu	1.0
pleocitosis con proteínorraquia e hipogluorraquia	3.0
Total	100.0

El estudio inmunológico en suero no se realizó en el 66% de los casos. A los pacientes que se les realizó este estudio se encontró que la etiología más frecuente fue por adenovirus (6%), herpes (6%), Echo virus (5%),

parotiditis (2%), Coxaquie (3%), varicela (2%) y 1 caso de Hepatitis A. El estudio serológico que se realizó en todos los pacientes fue por inmunofluorescencia, por lo que se encontró gran variedad en los títulos de dicho estudio como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Reportes del estudio inmunológico en suero de los pacientes con encefalitis viral en el HIM, en el periodo enero 1993 a diciembre del 2003.

ESTUDIO INMUNOLOGICO EN SUERO	%
No se realizó	66
Negativo	7
IgM Adenovirus	1
Adenovirus 1:64	4
Adenovirus 1:128	1
Herpes 1:16	1
Herpes 1:32	2
Herpes 1:64	2
Herpes 1:128	1
Echo 1:16	2
Echo 1:80	1
Echo 1:128	1
IgM Echo	1
Coxaquie 1:32	1
Coxaquie 1:16	1
IgM Coxaquie	1
Parotiditis 1:32	2
IgM Varicela	1
IgG Varicela IgG parotiditis	1
IgM Hepatitis A	1

Por otra parte, se encontró que el estudio inmunológico en líquido cefalorraquídeo no se realizó en el 66% de los casos. Entre los pacientes a

quienes se les realizó este estudio se encontró que en 24% de ellos el resultado fue negativo. En cambio en los pocos casos que se encontraron positivos (12%), se reporta con mayor frecuencia los enterovirus (Echo y Coxaquie virus).

Tabla 9. Reporte de serología en líquido cefalorraquídeo en los pacientes con encefalitis viral, durante el periodo de enero de 1993 a diciembre del 2003.

ESTUDIO INMUNOLOGICO Y PATOLOGICO DE LCR	%
PCR adenovirus	1
Rubéola 1:64	1
IgG Echo	1
Echo positivo	3
Coxaquie positivo	3
IgM Herpes	1
Varicela positivo	1
IgM Hepatitis A	1
Biopsia de cerebelo positivo para rabia	1
Necropsia positivo para encefalitis	1
Negativo	20
No se realizó	66

Secuelas neurológicas.

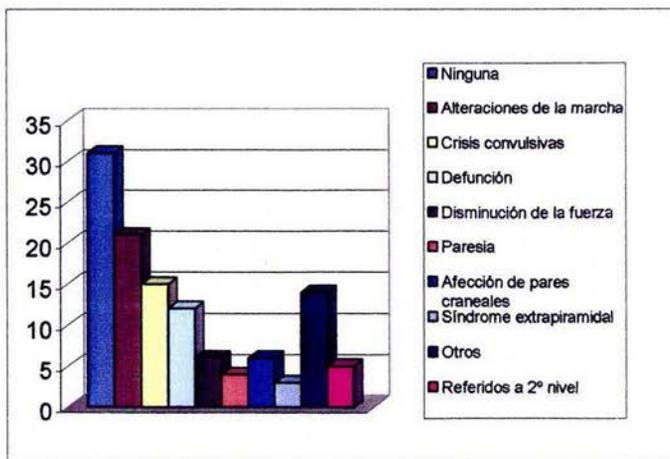
En la tabla número 10 y en la gráfica 8 se muestran las secuelas neurológicas más frecuentes que presentaron los pacientes estudiados. Esto es, alteraciones de la marcha, crisis convulsivas y disminución de la fuerza. Por otro lado, en 5% de los pacientes no se logró identificar las secuelas, debido a que fueron referidos a un hospital de segundo nivel. Algunas secuelas que se presentaron con menor frecuencia (8%) fueron

afasia, hidrocefalia, agitación psicomotriz, nistagmus, hipoacusia, entre otros. Sin embargo el 31% de los pacientes a su egreso se encontraron neurológicamente íntegros.

Tabla 10. Secuelas neurológicas más frecuentes que presentaron al egreso, los pacientes con encefalitis viral.

SECUELAS NEUROLOGICAS AL EGRESO	%
Ninguna	31
Alteraciones de la marcha	21
Crisis convulsivas	15
Defunción	12
Disminución de la fuerza	6
Paresia	4
Afección de pares craneales	6
Síndrome extrapiramidal	3
Otros	14
Referidos a 2º nivel	5

Gráfica 8. Secuelas neurológicas presentadas al egreso en los pacientes con encefalitis viral en el HIM



Así mismo las secuelas detectadas al egreso según la edad se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de los escolares. Las secuelas más frecuentes encontradas fueron alteraciones en la marcha y crisis convulsivas en mayores de 6 años, como se muestra en la tabla 11. Por el contrario, la secuela más frecuente en el resto de los grupos etarios fue sólo alteraciones en la marcha.

Tabla 11. Secuelas neurológicas al egreso, según grupo etario.

Secuelas al egreso/gpo. Etario	Neonatos	Lactante menor	Lactante mayor	Preescolar	Escolares	Adolescentes
Ninguna		5	4	10	9	3
Crisis convulsivas		1	1	2	8	6
Alt. de marcha			3	9	7	2
Paresia		1	1	1	1	
Trastorno hiperquinético					1	
Disminución de la fuerza				3	2	1
Afección de pares craneal				3	3	
Hipotonía			1	1		
Sx extrapiramidal		1		1	1	1
Afasia					2	
Hidrocefalia		1				1
Hipertensión arterial				1		1
Agitación psicomotriz				1	1	
Dismetría				1		
Alteraciones del lenguaje				2		1
Parkinson					1	
Nistagmus					1	
Hipoacusia				1	1	
Alt. mirada conjugada			1			
Alucinaciones						1

La mortalidad de la encefalitis viral del período de enero de 1993 a diciembre del 2003 fue del 12% (12 casos). Según el grupo etario el mayor número de defunciones se presentó en los preescolares con 7 casos (58%), seguida de los escolares con 3 casos (25%), finalmente los adolescentes con 2 casos (17%); en el resto de los grupo de edad no se registraron defunciones (gráfica 9).

Gráfica 9. Defunciones presentadas por grupo etario



En el estudio del líquido cefalorraquídeo de los pacientes que fallecieron, se encontró serología positiva para algún germen sólo en 2 casos (tabla 12); en uno de ellos se encontraron datos patológicos

compatibles con encefalitis. Finalmente, en otro caso hubo reporte de biopsia de cerebelo positiva para rabia.

Tabla 12. Estudio de LCR y de patología en pacientes que fallecieron por encefalitis viral en el HIM

ESTUDIO POST MORTEM	CASOS
IgG Echo virus	1
IgM Virus del Herpes	1
Biopsia positiva para rabia	1
Necropsia positiva para encefalitis	1

IV.- DISCUSIONES:

La encefalitis viral es una de las infecciones del sistema nervioso central más frecuentes, por lo tanto ésta es una de las causas más comunes de hospitalización en los niños. De los 100 casos de encefalitis viral presentados en este estudio se observó afección casi con la misma frecuencia entre hombres y mujeres. Según el grupo de edad, el mayor número de casos correspondió al de preescolares y escolares; sin embargo, en la literatura se menciona que predomina durante la primera década de la vida con un pico máximo de afección en los primeros 6 meses de edad (6). La encefalitis viral puede presentarse a lo largo de todo el año, como lo pudimos observar en este estudio, sin embargo se encontró un pico máximo de presentación al final de la primavera y durante el verano, a diferencia de lo mencionado en la literatura en donde los picos de mayor presentación son el final del verano y principios del otoño (21,27).

En la mayoría de los casos estudiados, el tiempo de evolución de los síntomas neurológicos previos al ingreso fue de 8 días o más, incluso alguno de estos casos refirieron presentación de los síntomas de 1 mes de evolución; probablemente estos pacientes presentaron síntomas inespecíficos e insidiosos antes de ingresar a este Hospital. Debido a la gran variedad de síntomas inespecíficos es necesario realizar una

exploración neurológica minuciosa, para realizar el diagnóstico apropiado y ofrecer el tratamiento adecuado en forma oportuna.

Tal y como se menciona previamente la encefalitis viral se puede presentar con una gran diversidad de síntomas. En los pacientes estudiados el cuadro clínico más frecuente que se reportó fue la presencia de fiebre, crisis convulsivas, vómito, alteraciones del estado de alerta, ataxia, cefalea, hiperreflexia y Babinski positivo; en estudios realizados previamente se menciona que los síntomas más frecuentes son cefalea, vómito y fiebre, este cuadro clínico nos orienta hacia un síndrome encefálico, lo que indica que existe alguna alteración de la función del sistema nervioso central. La causa más frecuente de síndrome encefálico es la infecciosa, sobre todo viral, ya que en la infección bacteriana generalmente se presentan síntomas meníngeos en niños mayores de 18 meses, ya que en los niños menores a esta edad los síntomas son tan inespecíficos como en la infección de etiología viral; por esto se debe de realizar un interrogatorio minucioso de los síntomas y realizar una exploración neurológica adecuada. Uno de los puntos importantes que nos orienta a la etiología viral es el antecedente de infecciones banales (seguramente virales) 2 ó 3 semanas previas al inicio de los síntomas neurológicos; en el presente estudio se observó que poco más del 50% de los pacientes no contaron con este antecedente, y el resto presentaron antecedente de infecciones de vías respiratorias altas, varicela, estomatitis

herpética y diarrea. Se menciona en la literatura mundial que estas infecciones, al igual que el exantema, generalmente son de origen viral, lo que nos hace sospechar el diagnóstico de meningitis de esta etiología. En dos de los pacientes del estudio se encontró como antecedente haber tenido contacto con perros (uno de ellos sufrió mordedura), este antecedente es de gran importancia para la sospecha etiológica ya que la encefalitis que presente el paciente puede ser causada por el virus de la rabia, que como sabemos es de evolución fatal. El confirmar el diagnóstico de rabia tiene principal importancia epidemiológica ya que aún no se ha encontrado un tratamiento efectivo para ésta.

Muchos han sido los intentos por determinar una técnica de laboratorio adecuada para el diagnóstico etiológico de las encefalitis virales, con pobres resultados. Entre los pacientes de este estudio a quienes se les realizó estudio inmunológico en suero, se encontró positivo sólo el 25% de ellos. Este porcentaje de positividad es similar al reporte mundial, el cual oscila alrededor del 30%. Como sabemos, la positividad de este tipo de pruebas nos indica alta sospecha de la etiología, y ésta se puede llegar a confirmar mediante cultivos virales en LCR. Sin embargo en ninguno de los pacientes estudiados se reporta cultivo viral en LCR. La etiología que se encontró con mayor frecuencia fueron los enterovirus (Coxsackie y Echo) tal y como se reporta en la literatura mundial.

El estudio inmunológico en líquido cefalorraquídeo para determinar la etiología de la infección es más fidedigno; en la serie de casos estudiada se encontró positivo dicho estudio sólo en el 15% de los pacientes a quienes se les realizó, siendo más frecuentes los enterovirus (Coxsackie y Echo virus). En el estudio realizado en la Universidad de Colorado (1993 a 1996) se logró aislar el virus (utilizando técnica de PCR) sólo en un 7.4% de los LCR de pacientes con diagnóstico de encefalitis por herpes, por lo que el porcentaje de positividad en nuestro estudio no varía en forma importante según lo reportado a nivel mundial.

Así mismo se reporta que los casos de encefalitis por virus de la Hepatitis son muy raros (3,5), sin embargo en el periodo de estudio se documentó un caso de encefalitis por hepatitis A, por presencia de IgM para hepatitis A, tanto en suero como en LCR.

La encefalitis viral tiene una evolución benigna, es decir, generalmente los pacientes tienen una recuperación íntegra de las funciones del sistema nervioso central. Sin embargo, pueden existir diferentes tipos de secuelas; las que se encontraron con mayor frecuencia en nuestro grupo estudiado, al igual que en la literatura mundial, fueron crisis convulsivas, alteraciones de la marcha y disminución de la fuerza, entre otras. Por otra parte, se menciona que a menor edad se esperaría mayor número de secuelas. En nuestro estudio se encontró que a mayor edad mayor número de secuelas, con mayor número de afectados en el

grupo de los escolares. La mortalidad que se reporta mundialmente con mayor frecuencia es en lactantes, a diferencia de nuestro estudio en donde se encontró mayor mortalidad en el grupo de los preescolares. Durante el estudio se encontraron dos personas afectadas con virus letales: el virus de la rabia y el virus del Herpes. Ambos son agentes con una gran virulencia, por lo que la evolución clínica llega a ser fatal, principalmente en la encefalitis por rabia; en el caso de las encefalitis por herpes el curso es fatal generalmente si no se inicia un tratamiento específico y oportuno.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que el comportamiento epidemiológico de la encefalitis viral en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" es muy similar a lo reportado a nivel mundial. Sin embargo, es muy importante resaltar la importancia de realizar el estudio de serología y de cultivo viral en todos los pacientes con sospecha de encefalitis de etiología viral, para así llevar un control epidemiológico adecuado y en lo posible contar con medidas preventivas efectivas. A pesar de que la encefalitis herpética es poco frecuente en nuestro medio siempre debemos tenerla en cuenta por la gravedad de su evolución, que puede ser fatal ó bien puede producir secuelas neurológicas severas; se menciona que sólo el 3% de los casos afectados por este virus recupera en forma íntegra la función del sistema nervioso central, por esto se debe iniciar tratamiento específico oportunamente y así disminuir las posibilidades de mortandad ó bien

disminuir la magnitud de las secuelas. Finalmente con los resultados obtenidos en este estudio, se tiene un registro de la epidemiología de la encefalitis viral en los últimos 11 años dentro del Hospital Infantil de México; en los próximos estudios se podría realizar una investigación orientada a determinar los factores de riesgo para presentar secuelas, ya que como se sabe, la recuperación de las funciones neurológicas es paulatina, o bien el estudio de las secuelas neurológicas a largo plazo ya que en este estudio solo se investigó las secuelas que presentaron al momento del egreso.

V.-REFERENCIAS

- 1.- Böttner, Antije MD; Daneschnejad, Said MD, Handrick, Werner MD. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21 (12):1126-32
- 2.- Coria J JL, Chacon EC. Meningoencefalitis Viral, en: Gómez DB, Coria J JL (eds). *Infectología Práctica en el paciente pediátrico*. Primera edición, Corinter, México 2003. 103-7
- 3.- González NS, Eguiza LAS, Herrera IB. Meningitis viral en: González NS, Torales NT, Gómez DB (eds). *Infectología Clínica Pediátrica*. Séptima ed. Mc Graw-Hill. México, 2004. 261-68.
- 4.- Ishiguro, A.; Suzuki, Y.; Inaba, Y.; Fukushima, K.; Komiyama, A. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children. *Clinic Experiment Immunol.* 1997; 109(3): 426-430.
- 5.- Karen L. Roos MD. *Central Nervous System Infections*. *Neurology Clinics.* 1999; 17(4): 813-883.

- 6.- Mark C. Rogers, Mark A. Helfaer. *Cuidados Intensivos en Pediatría*. Tercera edición . Mc Graw-Hill Interamericana. 1999. 547-553.
- 7.- Randall G. Fisher, MD and Kathryn M. Edwards, MD. *Varicella-Zoster*. *Pediatr Rew*. 1998; 19(2): 62-7.
- 8.- Rathore, Mobeen H. MD, Mercurio, Kimberly MD, Halstead, Diane PHD. *Herpes simplex virus type 1 meningitis*. *The Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(9): 824-28.
- 9.- Richard J. Whitley, MD and David W. Kimberlin, MD. *Viral Encephalitis*. *Pediatr Rew*. 1999; 20(6): 192-8.
- 10.- Romero SR, Velásquez LJ, Valencia PM. Meningitis aséptica en: Romero SR, Velásquez LJ (eds). *Urgencias en Pediatría*. Cuarta ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México, 1996. 209-211.
- 11.- Fodor, P. A MD; Levin, M. J. MD. *Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF*. *Neurology*, 1998; 51(2): 554-9.

12.- T. Ben-Hur, R. Cialic. A novel permissive role for glucocorticoids in induction of febrile and behavioural signs of experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neuroscience*, 2001; 108 (1):119-27.

13.- P. Noel Barret, Susanne Cchober-Bendixen and Hartmut J. Ehrlich. History of TBE vaccines. *Vaccine*, 2003; 21(1): 541-9.

14.- A Chaudhvir, PGE Kennedy. *Diagnosis and treatment of viral encephalitis*. *Postgraduate Medical Journal London*, oct 2002; 78(924) 575-9.

15.- Kennedy, Colin. *Acute Viral Encephalitis in Childhood*. *BMJ British Medical Journal*. 1995; 310 (6973): 139-40.

16.- XU, Yunhe MD, Zhaori. Viral Etiology of Acute Childhood Encephalitis in Beijing Diagnosed by Analysis of Single Samples. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15 (1): 1018-24.

17.- Yamada, S., Kameyama. *Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation*. *Neurology, Neurosurg and Psych*. 2003; 74(2): 262-4.

- 18.- Alyssa T. Pyke. *Detection of Australasian Flavivirus encephalitic viruses using rapid fluorogenic TeqMan RT-PCR assays.* J Virol Meth. 2004; 117 (2), 161-7.
- 19.- Sandra G. Hardin RN. *Clinical comparisons of La Crosse encephalitis and enteroviral central nervous system infections in a pediatric population: 2001 surveillance in East Tennessee.* Am J Infect Control. 2003; 31(8): 508-10.
- 20.- Chocephalbukit, Kankirawatana. *Viral Etiologies of encephalitis in Thai in Thai Children.* Pediatr Infect Dis J. 2001; 20(2): 216-8.
- 21.- Richard J Whitley and John W Gnann. *Viral encephalitis familiar infections and emerging pathogens.* The Lancet. 2002; 359(9305): 507-13.
- 22.- Kennedy, PGE. *Viral encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management.* Neurology in Practice. 2004; 75(1): 110-15.
- 23.- Chaudhuri, A Kennedy. *Diagnosis and treatment of viral encephalitis.* Postgraduate Med J. 2002; 78 (924): 573-81.

24.- Xavier De Trège. *Limits of Early Diagnosis of Herpes Simples Encephalitis in Children: A Retrospective Study of 38 cases.* Clin Infect Dis. may 2003; 36: 1335-9.

25.- Mary Lou Rorabaugh, RN, *Aseptic Meningitis in Infants Younger Than 2 Years of Age: Acute Illness and Neurologic Complications.* Pediatr. 1993; 92(2): 206-11.

26.- Mark H. Sawyer, Diane Holland. *Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak.* Pediatr Infect Dis J. 1994; 13: 177-82.

27.- Böttnner, Ant JE MD. *A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects.* Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(12): 1126-32.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA