



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**INFECTOLOGÍA**

**TÍTULO DE LA TESIS:**

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
SECUELAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
ENCEFALITIS VIRAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA CECILIA CARBAJAL CÉSAR**

**TUTOR:**

**DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**



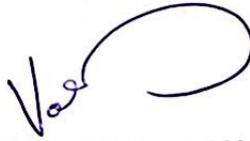
**Ciudad de México, 2024**

TÍTULO DE LA TESIS:

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SECUELAS  
NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS VIRAL  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA  
TUTORA



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes.....	6
3. Planteamiento del problema.....	14
4. Justificación.....	14
5. Objetivos.....	15
6. Material y métodos.....	15
7. Resultados.....	23
8. Discusión.....	38
9. Conclusión.....	41
10. Bibliografía.....	43
11. Cronograma de actividades.....	47

## **1. RESUMEN**

---

<b>Título de tesis</b>	Título: Epidemiología y Factores de riesgo asociados a secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral del Instituto Nacional de Pediatría
<b>Autor y tutor</b>	Autor: Dra. Ana Cecilia Carbajal César  Tutor: Mercedes Macías Parra
<b>Introducción</b>	La incidencia de encefalitis viral a nivel global varía entre 1.5 y 8.8 casos por 100,000 habitantes, con variaciones en las diferentes regiones del mundo en relación a la vigilancia epidemiológica, estacionalidad, estado de vacunación de la población entre otros, con una mayor incidencia en población pediátrica, sin diferencia significativa en relación al género. En México se desconoce la incidencia, ya que se trata de una enfermedad que no es de notificación obligatoria. Así mismo, la información referente a factores de riesgo para secuelas neurológicas es limitada y en la literatura se documenta a la inmunosupresión como determinante del desenlace clínico de pacientes con encefalitis.
<b>Planteamiento del problema</b>	La encefalitis viral, que puede condicionar una elevada mortalidad que se reporta hasta en el 25% de los casos y secuelas neurológicas que en algunos pacientes pueden ser hasta del 70%, la información en países menos industrializados es limitada y en México no es una enfermedad de notificación obligatoria.

**Justificación**

Este estudio permitirá generar información con respecto a la epidemiología, presentación clínica y determinar factores de riesgo para mortalidad y secuelas neurológicas en pacientes pediátricos con encefalitis viral, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Objetivo general y específicos**

Objetivo general: Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad y secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral. Objetivos específicos: Describir las características epidemiológicas, demográficas, clínicas, terapéuticas y agentes virales identificados.

**Tipo de estudio**

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo con medición de variables epidemiológicas, clínicas, paraclínicas y pronósticas en el seguimiento a 30 días y a un año.

**Criterios de selección**

Criterios de inclusión: Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021, con diagnóstico de egreso de encefalitis viral probable o confirmada.

Criterios de exclusión: Pacientes con sistemas de derivación ventricular, pacientes con cromosomopatías o malformaciones mayores, pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana, micótica, parasitaria o tuberculosa, pacientes que no cuenten con líquido cefalorraquídeo para estudio citoquímico, pacientes que no tengan seguimiento después de su egreso.

**Análisis estadístico**

Se utilizará estadística descriptiva para analizar las características clínicas y los resultados de laboratorio. Se utilizará la mediana (mínimo-máximo) para describir las variables cuantitativas y frecuencias o porcentajes para describir las variables categóricas. Para determinar la asociación entre los datos clínicos y de laboratorio con las secuelas del neurodesarrollo y mortalidad, se utilizará la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, según corresponda, donde se considerará significativa una  $p < 0.05$ . Para evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad y secuelas neurológicas se realizará un análisis de regresión logística multivariable, incluyendo en el modelo las variables que tenían asociación potencial en el análisis bivariable ( $p < 0.10$ ). Se evaluará el ajuste del modelo mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

## **2. ANTECEDENTES**

Los primeros reportes de un cuadro compatible con lo que actualmente englobamos dentro del síndrome de “encefalitis” datan de hace casi 4000 años aC. En efecto, la arqueología de Mesopotamia revela indicios de los primeros casos de encefalitis humana atribuibles al virus de la rabia <sup>1</sup>. La identificación viral y posteriormente su asociación con manifestaciones neurológicas, ha permitido relacionarlos con el desarrollo de encefalitis. A modo de ejemplo, múltiples casos de encefalitis fueron observados durante la pandemia de influenza a inicios del siglo XVIII <sup>2</sup>. Así, se han identificado virus neurotrópicos, que causan encefalitis como manifestación primaria, como es el caso del virus de la encefalitis de San Luis, descrito en 1933 <sup>3</sup> y también se ha reconocido que prácticamente todos los virus que suelen dar manifestaciones en otros órganos y sistemas, pueden causar encefalitis, como por ejemplo el virus de la parotiditis <sup>4</sup>, sarampión <sup>5</sup> o dengue <sup>6</sup> entre otros. No fue hasta hace unos 60 años aproximadamente, que se descubrió la existencia de los enterovirus como agentes etiológicos de encefalitis, mismos que actualmente, gracias a la biología molecular, se han catalogado como la primera causa de encefalitis viral en la edad pediátrica<sup>7</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de encefalitis viral a nivel global varía entre 1.5 y 8.8 casos por 100,000 habitantes <sup>8-10</sup>, con variaciones en las diferentes regiones del mundo en relación con la vigilancia epidemiológica, estacionalidad (que es más evidente en áreas templadas, debido a las diferencias en la circulación de los distintos virus, particularmente los enterovirus y arbovirus que predominan en el verano tardío y otoño) <sup>11</sup> estado de vacunación de la población entre otros, con un franco predominio en la edad pediátrica <sup>12</sup>. Cizman et al. notifica una incidencia en preescolares y escolares de 2.8 por 100,000 niños en contraste con una tasa de incidencia de 8.7 por 100,000 en los lactantes <sup>13</sup>. Asimismo, Valle et al., en un reporte que incluyó 270 casos describió una mediana de edad de 2 años, con una mayor proporción en los menores de 1 año <sup>14</sup>, lo que también contrasta con otros autores quienes reportan un mayor número de casos en el grupo de

3-9 años <sup>15</sup>. Con respecto a la distribución por género, se describe un ligero predominio en hombres, con una relación de 1.36:1<sup>14</sup>.

Se ha reportado que la inmunodepresión es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalitis viral. Algunos defectos inmunitarios específicos parecen predisponer a ciertos virus, como es el caso de la infección por enterovirus en pacientes con agammaglobulinemia <sup>16</sup>.

En México, se desconoce la incidencia de esta enfermedad, debido a que, a excepción de la encefalitis venezolana, no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo que la información se limita a reportes de casos, y en los últimos cinco años sólo se ha publicado, en las bases de datos consultadas, un artículo que hace referencia al diagnóstico etiológico por biología molecular.

#### Características clínicas y paraclínicas

El espectro clínico de la encefalitis es muy variable pudiendo manifestarse únicamente por fiebre de bajo grado acompañada de irritabilidad o cefalea, alteraciones del estado de alerta como somnolencia que puede pasar inclusive desapercibida hasta un cuadro con deterioro neurológico que puede llegar al estado de coma.

Clásicamente, los niños presentan un periodo prodrómico de corta duración, en su gran mayoría con signos y síntomas de un cuadro "gripal", con menos frecuencia tienen el antecedente de gastroenteritis o exantema, en ocasiones exantema puede ser petequial, este periodo es seguido de cefalea de grado variable, pudiendo ser inclusive incapacitante, náuseas, vómito, fotofobia, crisis convulsivas focales o generalizadas de corta duración o estado epiléptico y alteraciones del estado de alerta desde somnolencia al estado de coma. También pueden presentar disartria o afasia, o manifestaciones cerebelosas con nistagmo, marcha atáxica, ataxia de tronco y cuello, disimetrías, otras manifestaciones incluyen alteraciones de conducta o cambios en la personalidad, manifestaciones psicóticas, alucinaciones visuales o auditivas o estados catatónicos. Rara vez se acompañan de mielitis, con parálisis de extremidades generalmente las

inferiores y pérdida del control de esfínteres, ocasionalmente puede haber afectación a pares craneales, los oculomotores, son los más frecuentemente afectados seguidos del 3º y el 7º y con menor frecuencia hay afección progresiva de pares craneales (encefalitis de tallo cerebral). Pueden encontrarse datos clínicos de hipertensión endocraneana e inclusive papiledema. El 30% de los pacientes presenta rigidez de nuca y los pacientes con fontanela abierta pueden presentar abombamiento de la misma.

Algunos hallazgos de la exploración física pueden sugerir un posible agente etiológico como por ejemplo, la presencia de exantema vesicular sobre fondo eritematoso en neonatos orienta hacia una infección por herpes simple, la aparición de lesiones características de enfermedad mano-pie-boca puede acompañar a un cuadro de encefalitis por enterovirus (en particular enterovirus A71, Coxsackie A16 y A6) y un exantema maculopapular en caso de viaje o residencia en zona endémica debe guiar hacia el diagnóstico de encefalitis por virus del Oeste del Nilo.

En el siguiente cuadro, se reportan la frecuencia de algunos de los signos y síntomas más frecuentes descritos en la literatura <sup>(14,17,18)</sup>. Cuadro 1.

**Cuadro 1. Datos clínicos en pacientes con diagnóstico de encefalitis viral**

Datos clínicos	%
Alteración del estado de alerta (criterio mayor)	100
Puntaje en la escala de coma de Glasgow	
Mayor a 8	70-92.3
3-8	7.7-30
Fiebre	20.7-81.4
Vómito	49.8
Síntomas neurológicos focales	45.6
Cefalea	30-43.8
Crisis convulsivas	30.7-81.4
Síntomas respiratorios	9.3
Síntomas gastrointestinales	9.3

Datos obtenidos de los siguientes estudios: Valle DA et al (2020), Kakoti G et al (2020) y Zhao L et al (2015)

El estudio citológico y citoquímico, muestra variaciones que en algunos casos pueden orientar a la etiología, sin ser patognomónicos, como por ejemplo en el caso de herpes simple tipo 1 el citoquímico puede ser hemático hasta en el 80% de los casos debido a la vasculitis necrosante, la hipogluorraquia se presenta en infecciones por: herpes simple tipo 1 y 2, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica. En el cuadro 2 se muestran algunas de las características del LCR reportadas en la literatura <sup>19</sup> sin embargo, es importante mencionar que el estudio citoquímico puede ser normal.

**Cuadro 2. Características citológicas y citoquímicas de líquido cefalorraquídeo en encefalitis viral**

Pleocitosis	0-200 células/microlitro con predominio mononuclear Al inicio del cuadro, puede haber predominio de neutrófilos
Proteinorraquia	<150 mg/dL
Glucorraquia	Habitualmente sin alteraciones (>50% de los valores de glucemia)
Tinción de Gram	Negativa

Entre el 30 y 50% de los pacientes muestra alguna alteración en los estudios de neuroimagen al ingreso. La técnica con mayor sensibilidad y especificidad es la resonancia magnética nuclear (RMN) sin embargo, no se encuentra disponible en la mayoría de los centros. En este caso la tomografía computarizada con y sin contraste es una alternativa más rápida y de menor costo. Los principales hallazgos son edema cortical y realce meníngeo en los casos de meningoencefalitis. Algunos hallazgos pueden ser sugestivos de virus específicos, como el virus de herpes simple (VHS) que tiene predilección por los lóbulos temporales y los virus respiratorios que suelen manifestarse con anomalías en el tálamo o núcleos de la base <sup>20</sup>. Debemos considerar que la TAC simple de cráneo, puede ser normal en etapas iniciales de la encefalitis.

El electroencefalograma es un estudio a realizar en todos los pacientes con sospecha de encefalitis. Entre el 87 y 96% de los pacientes pediátricos tienen alteraciones en su

mayoría inespecíficas (88.9% de los casos). En el caso de las encefalitis por herpes virus tipo 1 y 2 los patrones de ondas lentas con localización temporal son más frecuentes <sup>21</sup>.

## ETIOLOGÍA

Los factores que influyen en la etiología de la encefalitis viral son la edad, estado de inmunocompetencia y vectores de virus neurotrópicos principalmente. En las áreas geográficas en las que hay circulación de dípteros vectores de arbovirus predominan los casos de encefalitis por dengue, virus del Oeste del Nilo y otros arbovirus que pueden representar entre el 4 y 25% de los casos a diferencia de aquellas zonas en donde no hay circulación de estos vectores, los casos por ser importados, son esporádicos.

La disponibilidad de pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en el LCR, han permitido la identificación del agente etiológico entre el 23.3 y 66% de los pacientes con encefalitis <sup>14,22</sup>. Se dispone de pruebas para la identificación de algunos miembros de la familia de los enterovirus, como, Poliovirus, Echovirus, Coxsackievirus y Rhinovirus, que a excepción de Poliovirus, se reportan entre el 17 y 58.4%, los VHS (1.5-19%), virus de varicela zóster (VVZ) (1.8-17%), citomegalovirus (CMV) (2.2-6%) y virus de Epstein-Barr (VEB) (1.1%).

En México, el grupo de Lona-Reyes et al. del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, en un estudio descriptivo realizado del 2014 al 2015 en el que se incluyeron 50 pacientes pediátricos, con diagnóstico de meningoencefalitis. La mediana de edad fue de 12 meses, el 60% fueron del sexo masculino. En el 42% se logró identificar el agente etiológico y del total de 21 casos, en 15 casos (71%) se identificó etiología viral: enterovirus 6 (40%), herpes humano tipo 6 (VHH6) (20%), herpes humano tipo 7 (VHH7) (20%), herpes simple tipo 1 (10%), herpes humano tipo 8 (VHH8) (10%) y citomegalovirus (1%) <sup>23</sup>.

Lo anterior pone en manifiesto, la importancia de que cada centro hospitalario conozca la epidemiología local que respecta a los casos de encefalitis.

## Diagnóstico específico

Para el diagnóstico etiológico se dispone de tres métodos <sup>24</sup>.

- Cultivo viral: no es un método diagnóstico de rutina, se utiliza principalmente para investigación.
- Serología: La IgM nos indica enfermedad activa, sin embargo, carece de utilidad en la fase aguda de la encefalitis, particularmente en el caso de los enterovirus. La determinación pareada de los títulos séricos de anticuerpos de la clase IgG, con muestras separadas por 4 a 8 semanas en las cuales se puede observar una elevación de los títulos de anticuerpos, de al menos cuatro veces con respecto a la basal.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una de las pruebas más utilizadas para la identificación del agente etiológico. En el caso del herpes simple, la PCR multiplex en líquido cefalorraquídeo tiene una especificidad del 99% y sensibilidad de 75%. En el caso de los enterovirus, la especificidad también es del 99% y la sensibilidad es de 89% <sup>25</sup>. Siempre se debe considerar la posibilidad de un falso negativo o positivo. Un falso negativo es más probable cuando la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) se toma en las primeras 72 horas de inicio de síntomas neurológicos. El uso de antivirales como el aciclovir previo a la toma de muestra podría dar un resultado falso negativo. Por el contrario, una PCR positiva siempre debe correlacionarse con las manifestaciones clínicas, por ejemplo, en el caso del virus de herpes humano tipo 6 que es capaz de integrarse cromosómicamente en las células del hospedero y dar un resultado falso positivo. En los centros con acceso a este recurso, el adicionar una PCR en sangre para detección de enterovirus incrementa la identificación viral cuando la PCR en LCR es negativa <sup>26</sup>.

En el abordaje de un paciente con encefalitis, es indispensable un interrogatorio exhaustivo (epidemiológico, antecedentes, familiares, y evolución de signos y síntomas), la exploración física minuciosa e interpretación del estudio del líquido cefalorraquídeo son indispensables para correlacionarse con el reporte de biología molecular.

## TRATAMIENTO

Son pocos los virus causantes de encefalitis viral para los que se cuenta con un tratamiento antiviral específico. Entre ellos, se encuentran los virus de herpes simple 1 y 2 así como el virus de varicela zóster donde el antiviral de elección, es el aciclovir, (análogo de la deoxiguanosina, inhibidor de la DNA polimerasa). Las guías de práctica clínica indican el inicio empírico de aciclovir para todo paciente con sospecha de encefalitis y su suspensión al contar con un resultado negativo de PCR para herpes simple 1 y 2 <sup>24</sup>. Para el tratamiento de encefalitis por influenza, están indicados los inhibidores de neuraminidasa como el oseltamivir. En el caso de Herpes Virus 6 y CMV está indicado el uso de ganciclovir.

El resto de virus no cuenta con un tratamiento específico que muestre una efectividad contundente. En los pacientes con agammaglobulinemia que cursan con encefalitis por enterovirus se puede indicar pleconaril, no se han demostrado resultados concluyentes para su uso de rutina <sup>27</sup>. Por lo tanto, en la mayoría de casos de encefalitis viral, el pilar del tratamiento es el de soporte e intervenciones oportunas como el control de crisis convulsivas.

## PRONÓSTICO

La mortalidad por encefalitis en el paciente pediátrico se reporta entre el 0 y 25% <sup>17,28</sup>, con una mayor mortalidad en los casos de encefalitis por herpes simple, que se reporta hasta del 70% sin tratamiento antiviral, disminuyendo al 10% cuando se administra aciclovir de manera oportuna <sup>29</sup>. En diversos estudios, las secuelas neurológicas se reportan hasta en el 70% de los sobrevivientes Cuadro 3.

### Cuadro 3. Secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral (30–33)

Cualquier secuela	22-49%
Alteración del aprendizaje	16-23%
Retraso en el neurodesarrollo	19%
Alteración del comportamiento	10%
Déficit motor	2-12%
Epilepsia	9-21% Hasta 65% en encefalitis por herpes simple 1 o 2
Hipoacusia	1%
Disminución de la agudeza visual	1%

Datos obtenidos de los siguientes estudios: Rismanchi N et al (2015), Chen T et al. (2018), Misra UK et al (2008) y Cooray G et al (2021).

Se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis viral <sup>18,34-36</sup>.

La identificación de herpes simple tipo 1 o 2 como agente etiológico se ha relacionado clínicamente con mayor riesgo de epilepsia secundaria <sup>28</sup>. Klein et al., desde 1994, asociaron la presencia de focalización neurológica o crisis convulsivas en la fase aguda con un peor desenlace neurológico al egreso (OR 5.66) <sup>34</sup>. Dicho hallazgo fue también descrito en 2014 por el grupo de Michaeli et al <sup>(35)</sup>, quienes lo asociaron con un déficit intelectual grave y problemas para el aprendizaje y por Zhao et al. en 2015<sup>18</sup>. Igualmente, un puntaje en la escala de coma de Glasgow igual o menor a 6 al ingreso se reportó como predictor de secuelas neurológicas por Klein et al <sup>34</sup> y un puntaje menor a 8 por el grupo de Zhao et al., en China <sup>18</sup>.

El hallazgo por resonancia magnética que se ha asociado con efectos adversos (alteración en el neurodesarrollo o muerte), es la hiperdensidad cortical, como describieron Wang et al. en una cohorte de 101 pacientes realizada en Taiwan, con una razón de momios de 8.45 (IC 95: 1.03-69.14) <sup>36</sup>.

Mohammad et al., reportaron en una cohorte de 119 pacientes australianos la asociación estadísticamente significativa de un patrón electroencefalográfico cambiante con mayor riesgo de epilepsia fármaco-resistente con una razón de momios de 11.9 (IC 95: 3.1-45.9) si se trata del primer electroencefalograma y de 29.2 (IC 95: 4.8-179.4) si el

hallazgo se identifica en cualquier electroencefalograma realizado durante el abordaje del paciente <sup>37</sup>.

Otros datos clínicos y paraclínicos asociados con secuelas neurológicas por el grupo de Zhao et al. en su cohorte 1,107 pacientes, fueron el requerimiento de ventilación mecánica y las alteraciones del comportamiento <sup>18</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La encefalitis viral, a excepción de la ocasionada por el virus de la encefalitis equina venezolana, no es una enfermedad de notificación obligatoria en México por lo que no contamos con un registro nacional de esta entidad. Asimismo, la información de encefalitis con evaluación diagnóstica por biología molecular, es limitada y en los últimos años sólo encontramos un estudio descriptivo, que incluye pacientes pediátricos con diagnóstico de meningoencefalitis de otras etiologías incluyendo la etiología viral. Esto ejemplifica la importancia de contar con información que nos permita conocer la epidemiología, características clínicas y factores de riesgo para secuelas neurológicas y mortalidad.

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con paneles de PCR multiplex para identificación de 18 microorganismos (virus, hongos y bacterias) en líquido cefalorraquídeo desde el año 2018, lo que permitiría en este estudio, conocer la frecuencia de identificación viral y la frecuencia de presentación de los diferentes virus incluidos en el panel.

### **4. JUSTIFICACIÓN**

La realización del presente estudio permitirá generar conocimiento con respecto a la epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo para mortalidad y secuelas neurológicas en pacientes pediátricos con encefalitis viral en el Instituto Nacional de Pediatría. Lo anterior permitirá mejorar el tratamiento oportuno, así como detectar a los pacientes que obtendrán mayor beneficio con la rehabilitación.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, agentes etiológicos y factores de riesgo asociados a mortalidad y secuelas neurológicas, en pacientes pediátricos hospitalizados en el instituto Nacional de Pediatría durante el período 2018 a 2021 con diagnóstico de egreso de encefalitis viral?

## **5. OBJETIVOS**

### OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad y secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas.
- Describir las características demográficas
- Describir las características clínicas.
- Describir los tratamientos antivirales.
- Describir los agentes virales identificados.
- Asociar los factores clínicos y de laboratorio con las secuelas del neurodesarrollo y mortalidad.

### DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes menores de 18 años de edad con encefalitis viral probable o confirmada diagnosticada en el Instituto Nacional de Pediatría.

### POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes menores de 18 años de edad con encefalitis viral probable o confirmada hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2021.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021, con diagnóstico de egreso de encefalitis viral probable o confirmada.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con sistemas de derivación ventricular.
- Pacientes con cromosomopatías o malformaciones mayores.
- Pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana, micótica, parasitaria o tuberculosa.
- Pacientes que no cuenten con líquido cefalorraquídeo para estudio citoquímico.
- Se realizará una búsqueda en archivo clínico con las siguientes claves de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10):

A83 Encefalitis viral transmitida por mosquitos

A85 Otras encefalitis virales, no clasificadas en otra parte

A86 Encefalitis viral, no especificada

A88 Otras infecciones virales del sistema nervioso central, no clasificadas en otra parte

A89 Infección viral del sistema nervioso central, no especificada

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no tengan seguimiento después de su egreso al menos a 30 días.

La información clínica del Glasgow se tomará de la hoja de evaluación del estado neurológico en urgencias al momento de su ingreso. Los signos vitales de la hoja de enfermería y el padecimiento actual y antecedentes se obtendrán del folio, historia clínica, nota de ingreso, nota de revisión. Así mismo se revisará la nota de trabajo social para complementar antecedentes epidemiológicos y estado de vacunación.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un muestreo por conveniencia donde se incluirán los expedientes de todos los pacientes que cumplan los criterios de selección. Se realizó un cálculo del tamaño de la muestra mediante uso de la fórmula de Fleiss utilizando el software Epi Info v5.5.11, con base en la hipótesis “la presencia de crisis convulsivas se asocia a mayor riesgo de estado epiléptico”, con los siguientes parámetros: una prevalencia anticipada en expuestos de 21% y en no expuestos de 2% en el grupo de estudio de acuerdo a la literatura, con un poder del 80% y un error alfa tolerado de 0.05 además de una razón no expuestos: expuestos de 2. Con estos parámetros, el tamaño de la muestra por grupo es igual a 87 individuos.

### DEFINICIÓN DE VARIABLES

De acuerdo a los criterios del Consorcio Internacional de Encefalitis se incluirán aquellos pacientes que reúnan un criterio mayor y tres o más criterios menores (38).

Se considerará probable si cumple con el criterio antes expuesto y comprobada cuando además del criterio anterior se identifique el agente etiológico.

#### **Criterio mayor (necesario)**

Paciente con alteración del estado mental, definida como la disminución o alteración del nivel de conciencia, letargia o cambios de personalidad, que dura  $\geq 24$  horas sin una causa alterna identificada.

#### **Criterios menores ( $\geq 3$ : encefalitis probable o confirmada)**

- Fiebre documentada  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . dentro de las 72 horas previas.
- Crisis convulsivas generalizadas o parciales no atribuibles a un trastorno convulsivo previo.
- Datos neurológicos focales de nuevo inicio.
- Recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR)  $\geq 5/\text{mm}^3$ .
- Anomalías del parénquima cerebral en estudios de neuroimagen sugerentes de encefalitis de nueva aparición en relación con estudios previos o que aparentan ser de evolución aguda.
- Anomalía en la electroencefalografía consistente con encefalitis y no atribuible a otra causa.

#### Cuadro 4. Definición operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de inicio de síntomas	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Condición biológica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Enfermedad de base	Diagnóstico principal por el cual se da seguimiento en el INP	Cualitativa nominal politómica	1. Previamente sano 2. Cardiopatía congénita 3. Nefropatía 4. Autoinmunidad 5. Neoplasia 6. Neurológica crónica 7. Otros
Viajes a zonas endémicas de arbovirosis	Viaje fuera del lugar de origen del paciente a un área endémica de arbovirosis en las dos semanas previas al inicio de síntomas	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Residencia en zona endémica de arbovirosis	Domicilio ubicado en un área endémica de arbovirosis	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Vacunación un mes antes del inicio de los signos y síntomas neurológicos	Antecedente de vacunación documentada por cartilla o de manera verbal por el tutor/representante legal de aplicación de alguna vacuna	Cualitativa Nominal	1.-Sí 2.-No
Día de aplicación de la vacuna previo al inicio de los síntomas	Día de aplicación de la vacuna	Cuantitativa continua	Días
Tipo de vacuna	Descripción del tipo de vacuna aplicada	Cuantitativa nominal politómica	1.- Vacuna contra influenza 2.- Vacuna SRP 3.- Vacuna contra varicela 4.- Tdap 5.- Pentavalente 6.- Hepatitis B

Días de síntomas previos al ingreso	Días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta el primer contacto con el INP	Cuantitativa discreta	Días
Fiebre	Temperatura igual o mayor a 38.0°C referida por el informante	Cuantitativa continua	Grados Celsius
Cambios de comportamiento	Alteración en la conducta habitual de la paciente referida por el informante (Confusión mental, delirio o discurso y/o comportamientos desorganizados)	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Cefalea	Presencia de dolor de cabeza referido por el informante	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Tipo de cefalea	Descripción del tipo de cefalea	Cualitativa nominal politómica	1. Opresiva 2. Pulsátil 3. Punzante
Localización de cefalea	Área anatómica de la cabeza donde se describe la cefalea	Cualitativa nominal politómica	1. Holocraneana 2. Derecha 3. Izquierda
Intensidad de cefalea	Intensidad del dolor referida mediante una escala numérica o análoga visual	Cualitativa ordinal	Puntaje de 1 a 10
Crisis convulsivas	Movimientos involuntarios referidos por el informante	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Estado epiléptico	Crisis convulsivas con duración mayor a cinco minutos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Estado de alerta al ingreso	Evaluación del estado de despierto al ingreso al INP según el puntaje en la escala de coma de Glasgow	Cualitativa ordinal	Puntaje de 3 a 15
Rigidez de nuca	Dificultad o dolor para la flexión cervical en la exploración física al ingreso al INP	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Fotofobia	Rechazo a la luz en la exploración física o al interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Afectación de nervios craneales	Presencia de manifestaciones clínicas asociadas a afectación de cada nervio craneal	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Síndrome cerebeloso	Presencia de datos compatibles con un síndrome cerebeloso al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Peso	Peso del paciente al ingreso	Cuantitativa continua	Kg y g
Talla	Talla del paciente al ingreso	Cuantitativa discreta	cm
Estado nutricional	Clasificación del estado nutricional por índice de masa corporal en mayores de dos años o peso/talla en menores de dos años	Cualitativa ordinal	1. Eutrófico 2. Desnutrición leve 3. Desnutrición moderada 4. Desnutrición grave 5. Sobrepeso 6. Obesidad
Frecuencia cardíaca	Latidos cardíacos por minuto al ingreso	Cuantitativa discreta	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	Ventilaciones por minuto al ingreso	Cuantitativa discreta	Ventilaciones/minuto
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso al ingreso	Cuantitativa discreta	Puntos porcentuales

Tensión arterial	Tensión arterial al ingreso	Cuantitativa discreta	mmHg
Temperatura	Temperatura periférica al ingreso	Cuantitativa continua	Grados Celsius
Fontanela	Estado clínico de la fontanela anterior al ingreso	Cualitativa nominal politómica	1. Normotensa 2. Hundida 3. Abombada
LCR celularidad	Conteo de células en el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo inicial	Cuantitativa discreta	Células/campo
LCR mononucleares	Proporción de células mononucleares en el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo inicial	Cuantitativa discreta	Puntos porcentuales
LCR polimorfonucleares	Proporción de células polimorfonucleares en el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo inicial	Cuantitativa discreta	Puntos porcentuales
LCR proteínas	Medición de proteínas en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo inicial	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
LCR glucosa	Medición de glucosa en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo inicial	Cuantitativa continua	Gramos/decilitro
LCR aspecto	Descripción macroscópica del aspecto del líquido cefalorraquídeo inicial	Cualitativa nominal politómica	1. Agua de roca 2. Transparente/claro 3. Xantocrómico 4. Hemorrágico
LCR PCR múltiplex*	Resultado de la PCR multiplex del líquido cefalorraquídeo inicial	Cualitativa nominal politómica	1. Negativo 2. Enterovirus 3. Herpes simple 4. Varicela zóster 5. Citomegalovirus 6. Epstein-Barr 7. Herpes humano 6
TAC cráneo	Realización de tomografía computarizada de cráneo en las primeras 48 horas del ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
TAC resultado	Reporte registrado por el médico radiólogo que analizó la tomografía computarizada	Cualitativa nominal politómica	1. Sin alteraciones 2. Reforzamiento meníngeo 3. Hiperdensidad 4. Hipodensidad
RMN cerebral	Realización de resonancia magnética nuclear en las primeras 48 horas del ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
RMN resultado	Reporte registrado por el médico radiólogo que analizó la resonancia magnética nuclear	Cualitativa nominal politómica	1. Sin alteraciones 2. Reforzamiento meníngeo 3. Hiperintensidad temporal 4. Hiperintensidad en otro lóbulo 5. Hipointensidad
EEG realizado	Realización de electroencefalograma en las primeras 48 horas del ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
EEG resultado	Reporte registrado por el médico neurofisiólogo que analizó el electroencefalograma	Cualitativa nominal politómica	1. Sin alteraciones 2. Ondas lentas generalizadas 3. Actividad paroxística 4. Punta-onda
Antiviral empírico	Se inició antiviral a partir de su ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No

Tipo de antiviral empírico	Fármaco antiviral indicado previo al resultado de la PCR multiplex	Cualitativa nominal politómica	1. Aciclovir 2. Ganciclovir
Tiempo de inicio de antiviral empírico	Tiempo transcurrido entre la hora de ingreso del paciente y la administración de la primera dosis de antiviral empírico	Cuantitativa continua	Horas
Antiviral dirigido	Inicio de fármaco antiviral al obtener el resultado de la PCR multiplex	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Tipo de antiviral dirigido	Fármaco antiviral indicado al obtener el resultado de la PCR multiplex	Cualitativa nominal politómica	1. Aciclovir 2. Ganciclovir
Uso de esteroide	Inicio en horas de tratamiento esteroideo a partir de su ingreso	Cuantitativa continua	Horas
Tiempo de uso de esteroide	Duración del tratamiento esteroideo	Cuantitativa discreta	Días
Ventilación mecánica invasiva	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva durante la estancia hospitalaria	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Estancia en UTIP	Requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos durante la estancia hospitalaria	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Mortalidad 30 días	Defunción entre el día 1 y 30 posterior al ingreso al INP	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Mortalidad 1 año	Defunción entre el día 31 y 365 posterior al ingreso al INP	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Causa de muerte	Diagnóstico anotado como causa básica de defunción (enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que llevaron directamente a la muerte)	Cualitativa nominal politómica	1. Encefalitis viral 2. Otra infección 3. Enfermedad de base 4. Otras
Epilepsia 1 año	Desarrollo de epilepsia dentro de los 365 días posteriores al ingreso al INP	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Fármacos antiepilépticos	Número de fármacos antiepilépticos requeridos para el control de la epilepsia	Cuantitativa discreta	Número de fármacos
Alteración en el neurodesarrollo 1 año	Incapacidad para ganar hitos del desarrollo con respecto al neurodesarrollo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Hipoacusia	Disminución de la agudeza auditiva al año del inicio del cuadro	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Grado hipoacusia	Clasificación de la hipoacusia al año del inicio del cuadro	Cualitativa ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Profunda

\* El panel de PCR multiplex que se utilizó para la confirmación diagnóstica es de la marca FilmArray® comercializado por la empresa Biomérieux® que presenta la siguiente sensibilidad (S) y especificidad (E), por virus aislado (37,39):

-Enterovirus: S 87-97.2% y E 98.7-99.7%

-Herpes simple tipo 1: S 51.2-90.1% y E 94.7-100%

- Herpes simple tipo 2: S 83.9-98.2% y E 99.7-100%
- Varicela zóster: S 78.9-96.9% y E 98.7-100%
- Citomegalovirus: S 43.9-100% y E 99.4-99.9%
- Virus de Epstein-Barr: S 95.7-85.5-98.8% y E 99.0-99.8%
- Herpes humano 6: S 65.4-95% y E 99.3-99.9%
- Parechovirus: S 70.1-100% y E 99.4-99.9%

## METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una revisión de expedientes tanto física como electrónica de cada caso y se elaborará una base de datos con las variables a estudiar, todo lo anterior se efectuará por la autora de esta tesis con apoyo del personal de archivo clínico para la búsqueda de expedientes físicos. Se utilizará estadística descriptiva para analizar las características clínicas y los resultados de laboratorio. Se utilizará la mediana (mín-máx) para describir las variables cuantitativas. Se utilizarán frecuencias o porcentajes para describir las variables categóricas. Para determinar la asociación entre los datos clínicos y de laboratorio con las secuelas del neurodesarrollo y mortalidad, se utilizará la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, según corresponda, donde se considerará significativa una  $p < 0.05$ . Para evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad y secuelas neurológicas se realizará un análisis de regresión logística multivariable, incluyendo en el modelo las variables que tenían asociación potencial en el análisis bivariable ( $p < 0.10$ ). Se evaluará el ajuste del modelo mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. La captura y análisis se realizarán con SPSS versión 25.

## COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo se encuentra aprobado por el Comité de Investigación con el número institucional 2023/012 dentro del contexto de aprobación del proyecto “Epidemiología y factores de riesgo asociados a secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral

del Instituto Nacional de Pediatría del 2018 al 2021”. Se trata de un estudio retrospectivo con riesgo inferior al mínimo. El estudio se encuentra acorde a la normativa mexicana de investigación en seres humanos y a los códigos de ética internacional. Se mantendrá la confidencialidad y privacidad de la información dentro de lo establecido por el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.

## **7. RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

Durante el periodo de estudio del 01 de enero 2018 al 31 de diciembre 2021, se identificaron 124 expedientes en el archivo clínico con diagnóstico de egreso de encefalitis viral. Se excluyeron 35 casos por tratarse de encefalitis autoinmune, 38 casos por tener un diagnóstico distinto al de encefalitis, 9 casos por tener un cuadro de meningoencefalitis de etiología bacteriana o fúngica y se excluyó un paciente más por ser portador de válvula de derivación ventrículo-peritoneal (Figura 1).

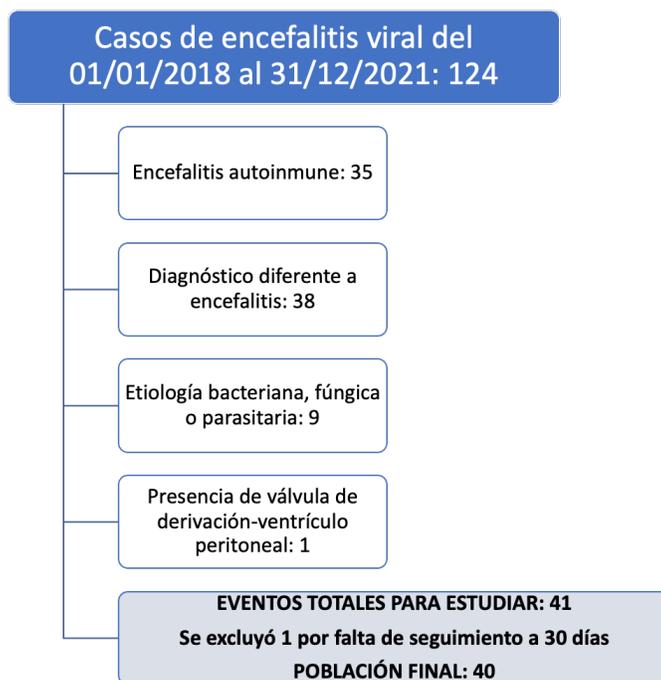


Fig. 1. Flujograma de selección de expedientes

Se obtuvieron 40 expedientes con diagnóstico de encefalitis viral probable o confirmada para su estudio, de los cuales 67.5% (n=27) fueron de sexo masculino. La mediana de edad de la cohorte fue de 7 años 2 meses (rango intercuartil RIQ: 1 año 3 meses a 12 años 4 meses). En cuanto a las comorbilidades, el 10% (n=4) padecía alguna enfermedad de base. Entre estas, un paciente fue diagnosticado con hidrocefalia benigna del lactante, sin embargo, a la valoración clínica por el servicio de neurocirugía y mediante estudios de imagenología se determinó que no tenía alteraciones estructurales del parénquima cerebral significativas por lo que no se excluyó del estudio. Con respecto al estado nutricional, 70% (n=28) de los pacientes se encontraban eutróficos, 17.5% (n=7) tenía algún grado de desnutrición y 12.5% (n=5) tenía obesidad. El estado de residencia de los pacientes fue la Ciudad de México en 60% de los casos (n=24) y el Estado de México en 25% (n=10). El 12.5% (n=5) de los pacientes residía en una zona endémica de arbovirosis y 5% (n=2) refirió haber viajado a un área endémica de arbovirosis. Dentro de los pacientes que viajaron a zonas de arbovirosis previo al inicio del padecimiento actual, uno de ellos visitó el estado de Oaxaca tres días antes de empezar con la sintomatología y el otro paciente viajó Guerrero 46 días antes de empezar con síntomas; el primero tuvo identificación de HHV-7 en líquido cefalorraquídeo y en el segundo no se identificó el agente etiológico.

Dentro del mes previo al inicio de síntomas de encefalitis, 7.5% (n=3) de los pacientes habían recibido alguna vacuna y 30% (n=12) había presentado datos de infección aguda ya sea respiratoria (n=11) o gastrointestinal (n=1); estas infecciones previas se presentaron en mediana 15 días antes del inicio de los síntomas de encefalitis (RIQ: 12.5-24.5). Las características demográficas de los pacientes se exponen en el Cuadro 5 .

**Cuadro 5. Características demográficas de los pacientes con encefalitis confirmada o probable (n=40)**

<b>Características demográficas</b>	
Edad en meses, mediana (RIQ)	86 (15-148)
Sexo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	27 (67.5) 13 (32.5)
Enfermedad de base <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Hidrocefalia benigna del lactante</li> <li>• Prematuridad</li> </ul>	4 (10) 1(25) 1(25) 1(25)
Estado nutricional al ingreso <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eutrófico</li> <li>• Desnutrición leve</li> <li>• Desnutrición moderada</li> <li>• Desnutrición grave</li> <li>• Obesidad</li> </ul>	28 (70) 3 (7.5) 3 (7.5) 1 (2.5) 5 (12.5)
Estado de residencia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guerrero</li> <li>• Veracruz</li> <li>• CDMX</li> <li>• Estado México</li> <li>• Morelos</li> <li>• Michoacán</li> </ul>	3 (7.5) 1 (2.5) 24 (60) 10 (25) 1 (2.5) 1 (2.5)
Reside en zona de arbovirosis	5 (12.5)
Viaje a zona de arbovirosis	2 (5)
Zona endémica de residencia o de viaje, n = 7 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oaxaca</li> <li>• Guerrero</li> <li>• Veracruz</li> <li>• Morelos</li> </ul>	1 (14) 4 (57) 1 (14) 1 (14)
Vacunación un mes previo al inicio Tipo de vacuna, n = 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza</li> <li>• Pentavalente</li> </ul>	3 (7.5) 1 (33) 2 (67)
Antecedente de infección previa <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratoria</li> <li>• Gastrointestinal</li> </ul>	12 (30) 11 (91) 1 (8)
Días transcurridos entre infección previa e inicio encefalitis, mediana (RIQ)	15 (12.5- 24.5)

Los resultados se expresan en n (%) excepto en los casos donde se especifica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con respecto a la presentación clínica, el tiempo de evolución al momento del ingreso hospitalario tenía una mediana de 4.5 días (RIQ: 1.5-12 días). Adicionalmente al cuadro neurológico, 36% de los participantes (n=14) presentaron manifestaciones infecciosas concomitantes: ocho pacientes tenían síntomas respiratorios y seis cursaron con síntomas gastrointestinales.

En cuanto a la sintomatología, la fiebre fue el hallazgo más común y afectó al 67.5% de los individuos (n=27). De los pacientes con fiebre, 41% (n=11) presentó temperatura superior a 38.6°C. La cefalea estuvo presente en 70% (n=19/27) de los pacientes en quienes fue posible la valoración de este síntoma tanto por edad como por estado clínico. Las crisis convulsivas afectaron al 62.5% (n=25) de los pacientes, donde 80% (n=20) de ellas fueron tónico-clónicas generalizadas. Adicionalmente, 20% (n=8) de los casos presentó un estado epiléptico. En cuanto a los datos de focalización, 12.5% (n=5) presentó una crisis epiléptica focal, 25% (n=10) tuvo paresias y 5% (n=2) mostró afectación de los pares craneales. De manera específica, el sexto par craneal estuvo involucrado en 3% (n=1), el séptimo par en 5% (n=2) y el octavo par en 3% (n=1). Por otro lado, la irritabilidad se encontró en 67.5% (n=25). Los cambios en el comportamiento se observaron en 37.5% de los pacientes (n=15). Dentro de este subgrupo, la agitación psicomotriz fue el cambio más frecuente, presente en 53% (n=8) de los casos con alteraciones conductuales, seguida por la agresividad, en 40% (n=6). El 59% (n=16/27) de los pacientes se presentó con desorientación al momento del ingreso y se registraron alucinaciones en 19% (n=5/27) de los casos, con predominio de las visuales. La fotofobia se documentó en 17.5% (n=7) de los pacientes.

En la exploración física, el puntaje en la Escala de Coma de Glasgow fue de 13 a 15 en 75% (n=30) de los pacientes, 22.5% (n=9) presentó puntuaciones entre 9 y 12 y un paciente que representa el 2.5% de los casos estudiados obtuvo menos de 9 puntos. Otros hallazgos fueron la presencia de somnolencia en 82.5% (n=33) de los pacientes, rigidez de nuca en 23% (n=9), signo de Brudzinski y signo de Kernig, ambos presentes en 13% (n=5) de los casos. Se integró el diagnóstico de síndrome cerebeloso en 39% (n=9/23) de los pacientes en quienes fue valorable la marcha. Por otra parte, los reflejos

osteo-tendinosos fueron normales en 45% (n=17/38), aumentados sin clonus en 34% (n=13), disminuidos en 18% (n=7) y aumentados con clonus en 3% (n=1). Un paciente presentó síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Las características clínicas se resumen en el Cuadro 6.

**Cuadro 6. Características clínicas de los pacientes con encefalitis confirmada o probable (n=40)**

<b>Síntomas</b>	
Días de evolución al ingreso, mediana (RIQ)	4.5 (1.5- 12)
Síntomas agregados a cuadro neurológico, n =39	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ninguno</li> <li>● Respiratorios</li> <li>● Gastrointestinales</li> </ul>	25 (64) 8 (21) 6 (15)
Fiebre	27 (67.5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 37.5 -38°C</li> <li>● 38.1 -38.5°C</li> <li>● &gt;38.6 °C</li> </ul>	7 (26) 9 (33) 11 (41)
Cambios de comportamiento*	15 (37.5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discurso desorganizado</li> <li>● Agitación psicomotriz</li> <li>● Agresividad</li> <li>● Depresión</li> <li>● Labilidad emocional</li> <li>● Hipoactividad</li> <li>● Regresión hitos</li> <li>● Delirio</li> </ul>	3 (20) 8 (53) 6 (40) 3 (20) 2 (13) 2 (13) 1 (7) 1 (7)
Desorientación al ingreso, n=27	16 (59)
Alucinaciones*, n=27	5 (19)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Visuales</li> <li>● Gustativas</li> <li>● Olfatorias</li> </ul>	4 (80) 1 (20) 1 (20)
Cefalea, n=27	19 (70)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Holocraneana</li> <li>● Izquierda</li> <li>● Derecha</li> <li>● Frontal</li> </ul>	11 (68) 1 (6.25) 3 (18.75) 1 (6.25)
Tipo cefalea, n=8	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Opresiva 4 (5)</li> <li>● Pulsátil 3 (37.5)</li> <li>● Punzante 1 (12.5)</li> </ul>	4 (50) 3 (37.5) 1 (12.5)
Intensidad cefalea	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 6</li> <li>● 7</li> <li>● 8</li> <li>● 9</li> </ul>	3 (20) 1 (7) 3 (20) 4 (27)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10</li> </ul>	4 (27)
Crisis convulsivas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tónico-clónico generalizadas</li> <li>• Focal</li> <li>• Progresión a TCG</li> </ul>	25 (62.5) 15 (60) 5 (20) 5 (20)
Estado epiléptico	8 (20)
Irritabilidad	27 (67.5)
Fotofobia	7 (17.5)

### Exploración Física

Glasgow <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;9</li> <li>• 9 -12</li> <li>• 13-15</li> </ul>	1 (2.5) 9 (22.5) 30 (75)
Somnolencia	33 (82.5)
Rigidez de nuca, n=39	9 (23)
Brudzinski, n=39	5 (13)
Kernig, n=39	3 (8)
Síndrome cerebeloso, n=23	9 (39)
Marcha atáxica, n=18	9 (50)
Disimetría, n=17	2 (12)
Disidiococinesias, n=16	2 (12.5)
Vértigo, n=23	3 (13)
Nistagmo	4 (10)
Focalización <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis focal</li> <li>• Alteración par craneal</li> <li>• Paresia</li> </ul>	5 (12.5) 2 (5) 10 (25)
Alteración de nervios craneales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nervio craneal 6 (abducens), n=39</li> <li>• Nervio craneal 7 (facial), n=39</li> <li>• Nervio craneal 8 (vestibulococlear), n=39</li> </ul>	2 (5) 1 (3) 2 (5) 1 (3)
Paresia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoparesia</li> <li>• Hemiparesia</li> <li>• Cuadriparesia</li> <li>• Paraparesia</li> </ul>	10 (25) 1 (10) 4 (40) 1 (10) 4 (40)
Disartria, n=25	3 (12)
Afasia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motora</li> </ul>	5 (12.5)
Reflejos osteo-tendinosos, n=38 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Aumentado</li> </ul>	17 (45) 13 (34)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con clonus</li> <li>• Disminuido</li> </ul>	1 (3) 7 (18)
--	-----------------

Los resultados se expresan en n (%) excepto en los casos donde se especifica.

## ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron los siguientes: 70% (n=28) presentaba un aspecto en "agua de roca", 7.5% (n=3) tenía un aspecto xantocrómico, 5% (n=2) un aspecto hemorrágico y 5% (n=2) un LCR turbio. Respecto a la celularidad, la mediana fue de 21.5 células por microlitro, con un RIQ de 5 a 191. Los leucocitos mononucleares tuvieron una mediana de 63.5% (RIQ 0-92), mientras que los polimorfonucleares conformaron, en mediana, el 6% (RIQ 0-21) de la celularidad. Las proteínas mostraron una mediana de 46.5 mg/dl (RIQ 25.3-74.8) y la mediana de glucorraquia fue de 63.6 mg/dl (RIQ 54-79), con una mediana de glucemia de 105 mg/dl (RIQ 92-122). En cuanto a la medición de proteína C reactiva sérica, la mediana fue de 1.05 mg/dl (RIQ 0.3-2.75).

El diagnóstico del panel meníngeo de PCR multiplex fue positivo con mayor frecuencia para herpes humano 7 (HH7) en 22.5% (n=9) y herpes humano 6 (HH6) en 17.5% (n=7) y solo en un paciente se documentó enterovirus (2.5%). Adicionalmente, un paciente tenía PCR positiva para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo y otro tuvo IgM sérica positiva para dengue. En el 52.5% (n=21) de los casos no se logró aislar ningún microorganismo, lo que llevó al diagnóstico de encefalitis viral probable.

Los resultados paraclínicos de laboratorio se detallan en el Cuadro 7 y la distribución estacional de los virus identificados se encuentra en la Figura 2.

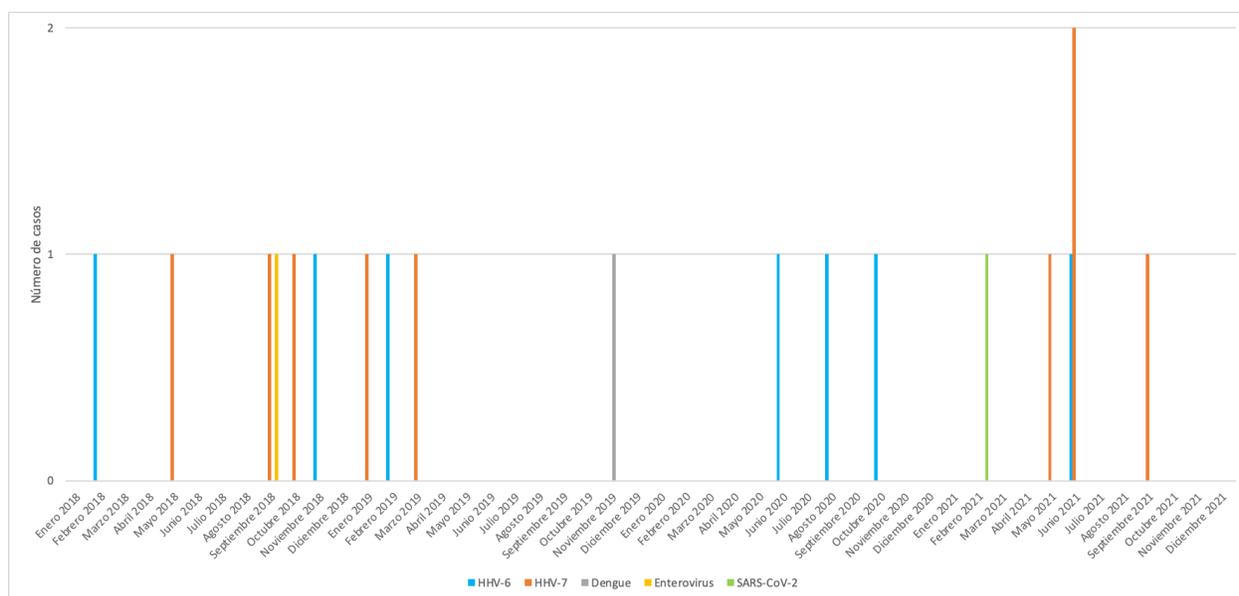
### **Cuadro 7. Resultados de laboratorio de los pacientes con encefalitis confirmada o probable (n=40)**

<b>Datos de laboratorio séricos</b>	
Glucosa en suero (mg/dL), mediana (RIQ)	105 (92 -122)
Proteína C reactiva (mg/dL), mediana (RIQ)	1.05 (0.3 -2.75)
<b>Características LCR</b>	

Aspecto	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agua de roca</li> <li>• Xantocromico</li> <li>• Hemorrágico al centrifugar</li> <li>• Turbio</li> <li>• Traumático</li> </ul>	<p>28 (70)</p> <p>3 (7.5)</p> <p>2 (5)</p> <p>2 (5)</p> <p>5 (12.5)</p>
Células, mediana (RIQ)	21.5 ( 5 -191)
Mononucleares (%), mediana (RIQ)	63.5 ( 0 - 92)
Polimorfonucleares (%), mediana (RIQ)	6 (0-21)
Proteínas (mg/dL), mediana (RIQ)	46.5 (25.3 - 74.8)
Glucosa (mg/dL), mediana (RIQ)	63.6 (54 -79)
Identificación viral	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dengue (IgM)</li> <li>• SARS-CoV-2 (PCR nasofaríngea)</li> <li>• Enterovirus (PCR multiplex)</li> <li>• HHV-6 (PCR multiplex)</li> <li>• HHV-7 (PCR multiplex)</li> <li>• Negativo</li> </ul>	<p>1 (2.5)</p> <p>1 (2.5)</p> <p>1 (2.5)</p> <p>7 (17.5)</p> <p>9 (22.5)</p> <p>21 (52.5)</p>

Los resultados se expresan en n (%) excepto en los casos donde se especifica.

**Figura 2. Distribución por mes y año de acuerdo con el agente etiológico en niños con encefalitis viral (n=19)**



Se realizó tomografía computarizada (TAC) en 25 pacientes, 22 de las cuales fueron solicitadas dentro de las 48 horas del ingreso. Se encontró que 60% (n=15) de los

pacientes tenía una TAC normal, 12% (n=3) presentaba dilatación ventricular, otro 12% (n=3) tenía zonas de hipodensidad y la misma proporción de pacientes (12%, n=3) mostraba zonas de hiperdensidad. En cuanto al estudio por resonancia magnética (RMN), este se realizó en 22 pacientes: 32% (n=7) resultó normal, 21% (n=4) presentó hiperintensidades en secuencia T2, 9% (n=2) mostró reforzamiento leptomeníngeo y 9% (n=2) tenía edema cerebral. No se identificó un predominio de lesiones en una región anatómica cerebral específica mediante TAC o RMN.

En 20 pacientes se obtuvo un registro electroencefalográfico de los cuales 70% (n=14) mostró lentificación generalizada, 45% (n=9) presentó actividad epileptiforme aislada y 40% (n=8) no mostró actividad epileptiforme de tal manera que ninguno de los resultados fue normal. Cuadro 8.

**Cuadro 8. Resumen de los Hallazgos de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética de cráneo y Electroencefalograma en pacientes con encefalitis confirmada o probable**

Hallazgo	Número de sujetos (%)
TAC al inicio, n=25*	
• Normal	15 (60)
• Dilatación ventricular	3 (12)
• Aumento espacio aracnoideo	2 (8)
• Hipodensidad	3 (12)
• Hiperdensidad	3 (12)
• Edema cerebral leve	3 (12)
RMN al inicio, n =22*	
• Normal	7 (32)
• Hiperintensidad en T2	4 (21)
• Reforzamiento leptomeníngeo	2 (9)
• Edema cerebral	2 (9)
• Infartos múltiples	1 (5)
• Leucomalacia	1 (5)
• Pérdida de mielinización	1 (5)
• Hipotension endocraneal	1 (5)
• Vasculitis cerebral	1 (5)
• Gliosis	1 (5)
Electroencefalograma, n =20 *	
• Lentificación generalizada	14 (70)
• Actividad epileptiforme aislada	9 (45)
• Sin actividad epileptiforme	8 (40)

Los resultados se expresan en n (%) excepto en los casos donde se especifica.

## TRATAMIENTO

En lo que respecta al tratamiento, se administró un antiviral empírico en 47.5% (n=19) de los casos (Cuadro 9). Dentro de este grupo, 68% (n=13) de los pacientes recibió aciclovir y el 32% (n=6) restante fue tratado con ganciclovir. La mediana de duración entre la indicación del antiviral y su administración fue de 146 minutos (rango: 42 minutos - 18.4 horas). Posteriormente a la identificación etiológica, se realizaron los siguientes cambios terapéuticos: el 17.5% de los pacientes (n=7) que inicialmente recibieron aciclovir cambiaron a ganciclovir, 20% (n=8) comenzó con ganciclovir sin haber recibido antivirales empíricos y en 32.5% (n=13) se suspendió el tratamiento empírico. Finalmente, el 37.5% (n=15) de la población total recibió un tratamiento antiviral definitivo. Es relevante destacar que en ninguno de los pacientes a los que se les administró empíricamente ganciclovir se mantuvo este antiviral después de la realización del panel meníngeo de PCR multiplex. Dentro de este subgrupo de pacientes, dos casos mostraron identificación de HHV-6 y HHV-7, respectivamente. En relación a la duración del tratamiento antiviral definitivo, se registró una mediana de 15 días, con un rango que varió entre 2 y 30 días. Como tratamiento antiinflamatorio, 25% (n=10) de los pacientes recibieron esteroides, específicamente dexametasona. La mediana de duración de la administración de esteroides fue de 4.5 días, con un rango que osciló entre 2 y 8 días.

**Cuadro 9. Descripción del tratamiento antiviral en pacientes con encefalitis viral comprobada o probable**

<b>Tratamiento utilizado</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Antiviral empírico <ul style="list-style-type: none"><li>• Aciclovir</li><li>• Ganciclovir</li></ul>	19 (47.5) 13 (68) 6 (32)
Cambio de antiviral	7 (17.5)
Antiviral dirigido con ganciclovir Antiviral dirigido con aciclovir	15 (37.5) 0
Corticosteroide	10 (25)
Días esteroide, mediana (RIQ)	4.5 (3 -6)

Los resultados se expresan en n (%) excepto en los casos donde se especifica.

## EVOLUCIÓN

En relación a la evolución, la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 13.5 días (RIQ: 8-27.5). El 12.5% de los pacientes (n=5) requirió ventilación mecánica invasiva durante su hospitalización y 7.5% (n=3) ameritó ingresarse en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

No se registró ninguna defunción dentro de los 30 días posteriores al ingreso hospitalario. Sin embargo, durante el seguimiento al año, un paciente falleció a los 49 (2,5%) días posteriores a su ingreso, por disfunción del tallo cerebral secundaria a la encefalitis.

En cuanto al seguimiento a largo plazo, al año del diagnóstico de encefalitis, se encontró que 52.5% de los casos (n=21) tenían diagnóstico de epilepsia. Dentro de este grupo, un solo paciente presentaba un cuadro resistente al tratamiento antiepiléptico. Por otro lado, 35% de los pacientes (n=15) presentaban alteraciones en el neurodesarrollo en áreas como la motora, social y/o del lenguaje. Adicionalmente, 7.5% de la cohorte (n=3), padecían hipoacusia. Cuadro 10.

**Cuadro 10. Número de pacientes en estado crítico y secuelas neurológicas en pacientes con encefalitis viral probable o confirmada (n=40)**

<b>Requerimiento de cuidados intensivos y secuelas</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Ventilación mecánica asistida	5 (12.5)
Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica	3 (7.5)
Estancia intrahospitalaria en días, mediana (RIQ)	13.5 (8-27.5)
Muerte a 30 días	0
Muerte a 1 año (asociada a la encefalitis)	1 (2.5)
Epilepsia a 1 año <ul style="list-style-type: none"><li>• Farmacorresistente</li></ul>	21 (52.5) 1 (14)
Alteración en el Neurodesarrollo <ul style="list-style-type: none"><li>• Leve</li><li>• Moderado</li><li>• Grave</li></ul>	15 (35) 5 (33) 7 (47) 3 (20)
Hipoacusia <ul style="list-style-type: none"><li>• Profunda</li><li>• Grave</li></ul>	3 (7.5) 2 (67) 1 (33)

Otra	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración funciones mentales superior</li> <li>• Déficit de atención</li> <li>• Dificultad para el aprendizaje y memoria</li> <li>• Encefalitis autoinmune</li> <li>• Encefalitis autoinmune + gastroparesia</li> </ul>	<p>2 (5)</p> <p>1 (2.5)</p> <p>1 (2.5)</p> <p>1 (2.5)</p> <p>1 (2.5)</p>

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SECUELAS

Después del análisis univariado para identificar los factores asociados con el desarrollo de epilepsia al año de seguimiento Cuadro 11, se utilizaron aquellas variables con un valor de p menor a 0.1 que no resultaron en colinealidad del análisis (crisis convulsivas descritas en el padecimiento actual, glucorraquia e identificación de virus herpes humano tipo 6) así como la edad, por ser un factor con potencial impacto clínico-terapéutico en caso de resultar estadísticamente significativo, para la regresión logística. El análisis multivariable resultante se muestra en el Cuadro 12 y muestra una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de crisis convulsivas durante el padecimiento actual y el desarrollo de epilepsia al año del diagnóstico con una razón de momios ajustada de 22.7 (IC85 2.83-182.8; p=0.003).

### **Cuadro 11. Factores de riesgo asociados a epilepsia al año de seguimiento (n=40)**

Característica	Sin secuela n= 19	Epilepsia al año n= 21	OR	IC95%	Valor de P
Sexo					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	11(57) 8 (42)	16 (76) 5 (24)	0.42 2.32	0.10- 1.74 0.57 - 9.43	0.223
Edad meses, mediana (RIQ)	33 (8-173)	49 (8-146)	0.99	0.98 - 1.00	0.125
Vacunación 1 mes previo	2 (11)	1 (5)	0.49	0.03 - 5.35	0.596*
Antecedente de infección previa	7 (37)	6 (29)	0.68	0.17 -3.64	0.577
Síntomas concomitantes	6 (32)	8 (40)	1.44	0.37 - 5.51	0.588
Cambios de comportamiento	7 (37)	8 (38)	1.05	0.28 - 3.86	0.935
Desorientación al ingreso, n = 27	6/16 (37.6)	10/11 (91)	16.6	1.05 -263.8	0.008
Alucinaciones, n =27	2/16 (12.5)	3/11 (27)	2.62	0.33 - 20.6	0.370*

Cefalea, n=27	11/16 (69)	8 /11 (73)	1.21	0.21 - 6.84	0.824
Crisis convulsivas	6 (32)	19 (90)	20.5	2.21 -191.3	<0.001
Estado epileptico	0	8 (38)	-	-	0.004*
Fotofobia	6 (32)	1 (5)	0.10	0.009 - 1.2	0.04*
Glasgow					
• 13-15	16 (84)	14 (67)	1	-	0.361
• 9 -12	3 (16)	6 (29)	2.28	0.45 -11.36	-
• <8	0	1 (5)	-	-	0.298
Síndrome neuroendocrino	1 (5)	0	-	-	0.301
Rigidez de nuca, n = 39	3/19 (16)	6/20 (30)	2.28	0.45 -1 11.36	0.475*
Síndrome cerebeloso, n=23	8/14 (57)	1/9 (11)	0.09	0.006- 1.37	0.451*
Marcha atáxica, n = 18	8/12 (67)	11/6 (17)	0.1	0.005 - 1.7	0.04*
Dismetría, n = 17	2 /10 (20)	0	-	-	0.66
Disdiadococinesias, n =16	2/20	0	-	-	0.485
Vértigo, n =23	11/14 (79)	0	-	-	0.5
Nistagmo	2 (11)	2 (10)	0.89	0.11 - 7.25	0.136*
Focalización	2 (11)	6 (29)	3.4	0.55 -20.8	1*
Paresia	4 (21)	6 (29)	1.5	0.34 - 6.5	0.241*
Disartria, n=25	3 (20)	0	-	-	0.721*
Afasia,	7 (37)	11 (52)	1.88	.51 - 6.9	0.250*
Células, mediana (RIQ)	16 (5-175)	30 (6-213)	1	0.99- 1.0	0.324
Monocitos, mediana (RIQ)	46 (0-92)	74 (0-92)	1.004	0.98 -1.02	0.532
PMN, mediana (RIQ)	6 (0-13)	7 (0-23)	1.016	0.98 - 1-05	0.604
Proteínas, mediana (RIQ)	50.2 (24-77.6)	45 (29-68)	1.0009	0.99 - 1.004	0.501
Glucosa, mediana (RIQ)	58 (51-71)	68 (61-81)	1.03	0.99 - 1.07	0.989
PCR multiplex, aislamiento					
• Negativo	11 (58)	10 (48)	0.66	0.18 - 2.36	0.52
• Dengue (IgM)	1 (5)	0	-	-	0.475
• SARS-CoV-2	1 (5)	0	-	-	0.475
• Enterovirus	0	1 (5)	-	-	1
• VH6	1 (5)	6 (29)	7	0.67 - 76.8	0.09*
• VH7	5 (23)	4 (19)	0.65	0.14 - 3.00	0.712*

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico Chi<sup>2</sup>. \*Análisis estadístico prueba exacta de Fisher. Prueba T de student para variables continuas. RIQ: rango intercuartil

**Cuadro 12. Factores de riesgo asociados a epilepsia al año de seguimiento  
(n=40), análisis de regresión logística**

<b>Característica</b>	<b>Sin epilepsia al año n= 19</b>	<b>Epilepsia al año n= 21</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC95% ajustado</b>	<b>Valor de P</b>
Edad meses, mediana (RIQ)	33 (8-173)	49 (8-146)	0.990	0.97 - 1.003	0.169
<b>Crisis convulsivas</b>	<b>6 (32)</b>	<b>19 (90)</b>	<b>22.7</b>	<b>2.83 - 182.8</b>	<b>0.003</b>
Glucosa en LCR	58 (51-71)	68 (61-81)	1.06	0.99 - 1.13	0.068
VH6	1 (5)	6 (29)	1.56	0.11 - 21.8	0.740

El análisis univariable para búsqueda de factores de riesgo relacionados con alteraciones en el neurodesarrollo al año de seguimiento no mostró ninguna asociación estadísticamente significativa Cuadro 13.

**Cuadro 13. Factores de riesgo asociados a epilepsia al año de seguimiento (n=40)**

<b>Característica</b>	<b>Sin secuela n= 26</b>	<b>Alteración en el neurodesarrollo n= 14</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor de P</b>
Sexo • Masculino • Femenino	15 (58) 11 (42)	12 (86) 2 (14)	4.4 0.22	0.74- 26.16 0.03 -1.35	0.09
Edad, mediana (RIQ)	94 (24- 157)	67 (5-127)	0.99	0.98 - 1.003	0.144
Vacunación 1 mes precio	2 (8)	1 (7)	0.92	0.07- 11.53	1
Antecedente de infección previa	9 (34)	4 (29)	0.75	0.18 - 3.16	1
Síntomas concomitantes	9 (36)	5 (36)	0.98	0.24 -3.93	0.986
Cambios de comportamiento	11 (42)	4 (29)	0.54	0.13 - 2.27	0.392
Desorientación al ingreso	9 (47)	7 (87.5)	7.77	0.63 - 95.2	0.057*
Alucinaciones	3 (16)	2 (25)	1.77	0.22 - 14.1	0.616

Cefalea	14 (74)	5 (62.5)	0.56	0.09-3.6	0.658*
Crisis convulsivas	15 (58)	10 (71)	1.83	0.43 - 7.6	0.502*
Estado epiléptico	4 (16)	4 (29)	2.2	0.43 - 11.05	0.416
Fotofobia	6 (23)	1 (7)	0.25	0.02 - 2.56	0.387
Glasgow					
• 13-15	19 (73)	11 (79)	1	-	1
• 9 -12	6 (23)	2 (21)	0.86	0.17 - 4.2	0.856
• <8	1 (4)	0	-	-	0.458
Síndrome neuroendocrino	1 (4)	0	-	-	1
Rigidez de nuca, n =39	8/26 (31)	1/13 (8)	0.187	0.01 -1.89	0.225
Síndrome cerebeloso, n =23	5/15 (33)	4/8 (50)	0.18	0.01 -1.89	0.657
Marcha atáxica, n =18	5 (45)	4 (57)	1.6	0.22 - 11.57	1
Dismetría, n =17	2/11 (18)	0/6	-	-	0.515
Diadococinesias , n =16	1 (10)	1(17)	1.8	0.08 - 39.64	1
Vértigo, n=23	2/17 (12.5)	1/7 (14)	1.16	0.08 - 16.39	1
Nistagmo	2 (8)	2 (14)	2.00	0.24 - 16.61	0.602
Focalización	6 (23)	2(14)	0.55	0.09- 3.31	0.689
Paresia	7 (27)	3 (21)	0.74	0.15 - 3.54	1
Disartría, n =25	2 (8)	1 (7)	1.33	0.09 -18.55	0.132
Afasia	7 (37)	11 (52)	1.36	0.36 - 5.13	0.324*
Células, mediana (RIQ)	26 (5-213)	19 (5-102)	1.0007	0.99-1.002	0.599
Monocitos, mediana (RIQ)	72.5 (0-93)	32.5 (0-84)	0.98	0.97-1-005	0.230
PMN, mediana (RIQ)	6.5 (0-22)	3 (0-16)	0.99	0.96-1.03	0.577
Proteínas, mediana (RIQ)	43 (25 -72)	49 (39-87.8)	1.002	0.99 -1.006	0.514
Glucosa, mediana (RIQ)	64 (53-80)	62.5 (55-78)	1.006	0.96-1.04	0.943
PCR multiplex, aislamiento					
• Negativo	15 (57)	6 (44)	0.55	0.14-2.10	0.370*
• Dengue (IgM)	1	0	-	-	1
• SARS-CoV-2	1	0	-	-	1
• Enterovirus	0	1	-	-	0.350
• VHH6	4 (15)	3 (21)	1.5	0.27 -8.1	0.679
• VHH7	5 (19)	4 (29)	1.68	0.35 -7.8	0.694

Los datos se muestran como n (%). Análisis estadístico prueba exacta de Fisher. \*Análisis estadístico Chi<sup>2</sup>. Prueba T de student para variables continuas. RIQ: rango intercuartil.

## **8. DISCUSIÓN**

En este trabajo reportamos las características clínicas, estudios paraclínicos, tratamiento y desenlaces de 40 pacientes con diagnóstico de encefalitis viral probable o confirmada del INP identificados del 2018 al 2021.

La población de estudio mostró un predominio de pacientes de sexo masculino (67.5%) concordante con lo descrito en otras cohortes, como es el caso del trabajo de Valle et al. en Brasil, sin embargo, contrasta con la edad de presentación en donde los lactantes y prescolares fueron los más afectados<sup>14</sup> y la mediana de edad de nuestra cohorte fue de 7 años y 2 meses (RIQ: 1 año 3 meses a 12 años 4 meses), similar a lo encontrado por Hasbun et al. en la cohorte estadounidense con mayor número de pacientes<sup>15</sup>. Si bien la inmunosupresión y en particular la agammaglobulinemia son factores de riesgo para el desarrollo de encefalitis, encontramos que, dentro de nuestros pacientes con alguna enfermedad de base, ninguno padecía alguna inmunodeficiencia humoral.

En relación al estado nutricional, 70% de los pacientes se encontraban eutróficos, mientras que el 12.5% tenía obesidad; esta proporción es discretamente menor al 18.1% de obesidad en la edad escolar reportada en los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua en 2022<sup>40</sup>. Respecto a la distribución geográfica, 85% de los pacientes era originario de la Ciudad de México y área metropolitana, hallazgo esperado por la cercanía al INP. Cabe destacar que el paciente que presentó encefalitis por dengue, diagnosticado mediante IgM sérica positiva, era originario de una zona endémica (Guerrero). De los seis otros pacientes con exposición a zonas de arbovirosis, ya sea por residencia o viaje, ninguno tuvo diagnóstico de encefalitis por algún arbovirus no obstante es importante mencionar que 3 de ellos no tuvieron identificación virológica.

Al estudiar la evolución clínica, se identificó que la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el ingreso al INP fue de 4.5 días, lo cual sugiere un relativo retraso en la búsqueda de atención médica a comparación de los países de altos ingresos<sup>41</sup> derivado, posiblemente, a la falta de reconocimiento de la sintomatología. Lo anterior permite abrir la puerta a la importancia de la capacitación al personal de salud para su referencia oportuna. No obstante, este tiempo de evolución es menor en comparación

con el tiempo de evolución al diagnóstico de 8.6 días documentado por Zhao et al. en China<sup>18</sup>.

Los síntomas más frecuentes fueron la cefalea (70%), fiebre (67.5%) e irritabilidad (67.5%), todos dentro de las frecuencias reportadas por diversos autores <sup>14,17,18</sup>. La presencia de síntomas respiratorios o gastrointestinales concomitantes, en 21% y 15% respectivamente, fue mayor al 9.3% reportado por otros autores <sup>14</sup>. La frecuencia de crisis convulsivas en nuestra cohorte (62.5%) fue dos veces mayor a la descrita tanto en el estudio de Zhao et al. como en el de Valle et al. (30.7-32.2%) <sup>14, 18</sup>. Tal variación en la proporción de crisis epilépticas puede obedecer a la diferencia de agentes etiológicos ya que el virus predominante reportado a nivel mundial es enterovirus, mismo que encontramos tan sólo en 2.5%. La presencia de parálisis facial fue baja, similar a lo descrito en estudios previos.

Los hallazgos a la exploración física revelaron menor alteración del estado de alerta en relación con la cohorte de Kakoti et al. donde 30% tuvo  $\leq 8$  puntos en la Escala de Coma de Glasgow. Efectivamente, describimos únicamente a un paciente con tal puntaje, que representa al 2.5% de la población de estudio <sup>17</sup>. La proporción de pacientes con ataxia (39%) es menor a la reportada por otros autores, particularmente aquellos en donde las cohortes evalúan casos de encefalitis únicamente por enterovirus, donde la afectación cerebelosa se presenta en más del 70% <sup>41</sup>.

Los resultados del estudio citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo fueron compatibles con lo clásicamente descrito para las encefalitis de etiología viral con una celularidad relativamente baja en relación con los cuadros bacterianos, predominio de mononucleares, ausencia de hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia leve <sup>18,22</sup>. La elevación de proteína C reactiva por encima de 0.5 mg/dL se encontró en 45% de nuestros pacientes, proporción similar a la reportada anteriormente <sup>22</sup>.

Con respecto a la etiología viral, destaca que, a diferencia de los estudios realizados tanto en países de ingresos bajos como altos, donde los enterovirus representan alrededor del 40-60% de los virus identificados <sup>15, 22, 43</sup>, el HHV-6 y HHV-7 conformaron en conjunto casi el 40% de los agentes etiológicos en nuestra población. Se trata de un

hallazgo notable, no descrito en otros reportes y que muestra un aspecto epidemiológico muy particular donde podría reflejar un aumento en la primoinfección por estos virus, así como integración cromosómica de HHV-6, misma que en realidad, podría no implicar causalidad del cuadro de encefalitis. Llama la atención igualmente que ninguno de los pacientes con detección de HHV-6 y HHV-7 tuviera manifestaciones cutáneas, presentación común durante la infección primaria por estos dos tipos de *Herpesviridae*. Se obtuvo una proporción de pacientes sin identificación etiológica (52.5%) discretamente mayor a la reportada por Ai et al.<sup>43</sup> No se encontró una distribución estacional de los virus.

Los resultados de estudios de imagenología fueron normales en 60% para las TAC y 32% para las RMN, similar a lo descrito en los estudios de Zhao et al. y Bykowsji et al.<sup>15,20</sup>. Asimismo, los hallazgos anormales reportados por radiología son concordantes con lo descrito por los autores mencionados: dilatación ventricular y alteraciones focal de la densidad o intensidad, según la tecnología utilizada (TAC o RMN). Destaca que la totalidad de pacientes de nuestra cohorte en quienes se obtuvo un electroencefalograma tuvo un resultado anormal, a diferencia de las alteraciones observadas solo en 63% de los pacientes del estudio de Zhao et al.<sup>15</sup>. Dicha observación igualmente puede corresponderse con el predominio de HHV-6 y HHV-7 encontrados.

El tratamiento antiviral empírico se administró en casi 50% de nuestros pacientes, a diferencia del tratamiento inicial con aciclovir indicado en la totalidad de pacientes de otras series<sup>22</sup> donde la prevalencia de herpes simple es mayor. Es de mencionar que, en nuestro centro, una proporción elevada de pacientes recibe ganciclovir independientemente de si padecen o no alguna comorbilidad. Sin embargo, esta práctica no mostró una asociación protectora para epilepsia o alteraciones en el neurodesarrollo subsecuentes de acuerdo al análisis comparativo realizado. En el 25% de los pacientes se administró tratamiento glucocorticoide, sin embargo, hasta el momento su indicación empírica no parece tener impacto en el pronóstico con los datos que se tienen hasta el momento<sup>41</sup>.

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de 13.5 días (RIQ: 8-27.5), mayor a la descrita por Masri et al.<sup>22</sup> de 5.5 días, pero similar a los reportado por Zhao et al.<sup>18</sup> donde

la hospitalización tuvo una mediana de 12.8 días. Este mismo autor reportó 3.3% de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva mientras que nuestra población ameritó el apoyo ventilatorio avanzado el 12.5% de los casos. La proporción de pacientes con secuelas fue discretamente mayor en el estudio aquí presentado en relación con lo descrito por otros autores. El 52.5% desarrolló epilepsia y 35% tenía alteraciones en el neurodesarrollo al año de seguimiento. En el estudio de Zhao et al., realizado en el Suroeste de China, las secuelas a largo plazo ocurrieron en aproximadamente un tercio de los pacientes.

El único factor de riesgo con asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de secuelas fue la presencia de crisis convulsivas durante el cuadro agudo, con un OR de 22.7 (IC85 2.83-182.8) para la presencia de epilepsia al año de seguimiento, donde la amplitud del intervalo de confianza pudiera estar en relación al tamaño de la muestra.

Este trabajo presenta algunas limitaciones dada su naturaleza retrospectiva y el tamaño de muestra reducido. Por otro lado, aporta información valiosa ya que el periodo de estudio comprende dos años previos a la pandemia de COVID-19 y dos años durante la pandemia, donde no se observó un cambio en la etiología ni distribución de casos.

## **9. CONCLUSIÓN**

En conclusión, este estudio proporciona una visión detallada de la encefalitis viral en la población pediátrica atendida en el INP durante el período 2018-2021. Se describieron las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas donde destaca la alta prevalencia de identificación de HHV-6 y HHV-7 como agentes etiológicos.

Los desafíos en el reconocimiento temprano de los síntomas resaltan la necesidad de educación y sensibilización a los profesionales de la salud. El tratamiento antiviral y el uso de esteroides fueron variables, sin evidencia contundente de impacto en los desenlaces. La duración de la estancia hospitalaria y la proporción de pacientes con secuelas neurológicas reflejan la complejidad de esta enfermedad. La identificación, como en otros estudios, de las crisis convulsivas como factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia a largo plazo resalta la importancia de una detección temprana, que permita

tener un mayor control de las crisis convulsivas aunado al manejo integral. El seguimiento estrecho de los pacientes permite optimizar su reintegración a la sociedad después del evento agudo de encefalitis. No se logró asociar ningún factor con mortalidad debido a que se obtuvo una única defunción en la cohorte.

Estos hallazgos subrayan la importancia de continuar el estudio de pacientes de nuestro hospital con diagnóstico de encefalitis viral confirmada o probable. Asimismo, permiten comenzar a establecer un algoritmo diagnóstico-terapéutico para estandarizar el uso más apropiado de antivirales y corticosteroides en casos de encefalitis aguda en función de nuestra epidemiología local.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Tarantola A. Four thousand years of concepts relating to rabies in animals and humans, its prevention and its cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017;2(2):5.
2. Foley PB. Encephalitis lethargica and the influenza virus. III. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: neuropathology and discussion. *J Neural Transm.* 2009;116(10):1309–21.
3. Diaz A, Coffey LL, Burkett-Cadena N, Day JF. Reemergence of st. louis encephalitis virus in the americas. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(12):2150-57.
4. Chee YC, Ong BH. Mumps encephalitis with bilateral hippocampal lesions preceding parotitis. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(6):475–7.
5. Ferren M, Horvat B, Mathieu C. Measles encephalitis: towards new therapeutics. *Viruses.* 2019;11(11):1017.
6. Li G-H, Ning Z-J, Liu Y-M, Li X-H. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:449.
7. Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):107–13.
8. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology.* 2014;82(5):443–51.
9. Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DWG, Andrews NJ. Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? *Emerging Infect Dis.* 2003;9(2):234–40.
10. Bloch KC, Glaser CA. Encephalitis Surveillance through the Emerging Infections Program, 1997-2010. *Emerging Infect Dis.* 2015;21(9):1562–7.
11. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e104169.
12. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(2):219–24.
13. Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(11):903–8.
14. Valle DA, Santos MLSF, Giamberardino HIG, Raboni SM, Scola RH. Acute childhood viral encephalitis in southern brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):894–8.
15. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al.

- Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(1):37–41.
16. Halliday E, Winkelstein J, Webster ADB. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect.* 2003;46(1):1–8.
  17. Kakoti G, Das BR. Clinico-epidemiological characteristics of hospitalized acute encephalitis syndrome children and their correlation with case fatality rate. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(12):5948–53.
  18. Zhao L, Zhou M, Wang B, Guo J, Chen N, He L. Clinical characteristics and outcome of clinically diagnosed viral encephalitis in southwest China. *Neurol Sci.* 2015;36(12):2191–7.
  19. Fillatre P, Crabol Y, Morand P, Piroth L, Honnorat J, Stahl JP, et al. Infectious encephalitis: Management without etiological diagnosis 48hours after onset. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):236–51.
  20. Bykowski J, Kruk P, Gold JJ, Glaser CA, Sheriff H, Crawford JR. Acute pediatric encephalitis neuroimaging: single-institution series as part of the California encephalitis project. *Pediatr Neurol.* 2015;52(6):606–14.
  21. Gold JJ, Crawford JR, Glaser C, Sheriff H, Wang S, Nespeca M. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2014;50(4):318–23.
  22. Masri A, Dwaikat A, Haroun N, Haikal L, Kharabsheh M, Daher A, et al. Aseptic Meningitis and Its Viral Etiologies, Clinical Characteristics and Management Practices in Children: A Retrospective Hospital-Based Study From Jordan. *Cureus.* 2022;14(4):e24383.
  23. Lona-Reyes JC, Valdez-Núñez AL, Cordero-Zamora A, Rea-Rosas A, Ascencio-Esparza EP, Orozco-Alatorre LG. Meningoencefalitis: etiología infecciosa en pacientes pediátricos de un hospital de referencia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75(4):231–6.
  24. 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(3):303–27.
  25. Schnuriger A, Vimont S, Godmer A, Gozlan J, Gallah S, Macé M, et al. Differential performance of the filmarray meningitis/encephalitis assay to detect bacterial and viral pathogens in both pediatric and adult populations. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0277421.
  26. Flores-Villar S, Pérez-Moneo Agapito B. PCR a enterovirus en la fiebre sin foco. *Pensad en mí. Evid Pediatr.* 2019;15:11.

27. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1059–65.
28. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(6):484–90.
29. Polania M, Islas D, Rivera M, Sánchez G. Encefalitis viral por herpes virus simple. *An Med (Mex)*. 2016;61(4):296–9.
30. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser C, Sheriff H, Proudfoot J, et al. Neurological outcomes after presumed childhood encephalitis. *Pediatric Neurol*. 2015;53(3):200–6.
31. Chen T, Liu G. Long-term outcome of acute central nervous system infection in children. *Pediatr Investig*. 2018;2(3):155–63.
32. Misra UK, Kalita J, Srivastav A, Pradhan PK. The prognostic role of magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography in viral encephalitis. *Acta Radiol*. 2008;49(7):827–32.
33. Cooray G, Ygberg S, Fowler Å, Wickström R. Post-encephalitic epilepsy in childhood: results from a prospective cohort study. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):133–42.
34. Klein SK, Hom DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of short-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol*. 1994;11(4):308–12.
35. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e546-52.
36. Wang I-J, Lee P-I, Huang L-M, Chen C-J, Chen C-L, Lee W-T. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Pediatric Neurol*. 2007;11(2):63–9.
37. Mohammad SS, Soe SM, Pillai SC, Nosadini M, Barnes EH, Gill D, et al. Etiological associations and outcome predictors of acute electroencephalography in childhood encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3217-24.
38. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.
39. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis

panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022;44:1-17.

40. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humaran I, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Publica Mex*. 2023;;65:s218-s224.
41. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults—association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*. 2012;64(4):347–73.
42. Wörner N, Rodrigo-García R, Antón A, Castellarnau E, Delgado I, Vázquez È, et al. Enterovirus-A71 Rhombencephalitis Outbreak in Catalonia: Characteristics, Management and Outcome. *Pediatric Infect Dis J*. 2021;40(7):628-33.
43. Ai J, Xie Z, Liu G, Chen Z, Yang Y, Li Y, Chen J, Zheng G, Shen K. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-7.

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Sept- oct 22	Nov- dic 22	Ene 23	Feb- julio 23	Julio- ago 23	Agosto 23
Búsqueda bibliográfica						
Antecedentes Planteamiento del problema						
Justificación y objetivos						
Material y métodos						
Plan de análisis						
Sometimiento al Comité de Investigación y Grupo Académico con respuesta a las observaciones						
Recolección de datos						
Análisis y redacción						