

 <p>H.R.G. CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA</p>	<p align="center">NOMBRE DEL PROTOCOLO Tratamiento empírico de la encefalitis</p>	<p>Fecha: 30/06/16</p>
		<p>Elaborado por: José María Gallego Sánchez Miguel garcía del Toro Mercedes Melero García</p>
<p>Comisión de Infecciones y Política Antibiótica</p>		<p>Paginas: 7</p>

1.- OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN

Definiciones:

- Encefalitis: Inflamación aguda del parénquima cerebral, secundaria a una infección o una reacción autoinmune y que da lugar a una disfunción neuropsicológica difusa o focal.
- Meningitis aséptica: Inflamación meníngea caracterizada por aumento de celularidad de predominio linfocitario en el LCR, glucosa normal, elevación moderada de las proteínas y ausencia de bacterias en la extensión y el cultivo del líquido.
- Encefalomielitis: Inflamación del cerebro y de la médula espinal.

Objetivos:

- Describir el diagnóstico clínico de encefalitis.
- Enumerar las pruebas diagnósticas de confirmación.
- Especificar el tratamiento empírico de las encefalitis.

Justificación:

El establecimiento de un protocolo de sospecha clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento empírico precoz de las encefalitis ha demostrado una gran importancia en el pronóstico de los pacientes afectos y en minimizar sus secuelas, lo que disminuye los costes directos, de hospitalización y farmacológicos, al mejorar su evolución y también ahorra costes indirectos generados por la dependencia.

2.- PATOLOGÍA

Etiopatogenia

La encefalitis puede ser causada por múltiples agentes, fundamentalmente virus. En un tercio de los casos, no se encuentra su etiología.

Clasificación según fisiopatología:

- La encefalitis primaria, directa o primitiva es la que habitualmente se denomina encefalitis aguda. Es debida a la agresión directa del virus, por lo que éste se podría aislar en el tejido nervioso. Afecta predominantemente la sustancia gris. No existe una ventana libre de síntomas entre la infección viral y el inicio de la clínica neurológica. Los virus y otros agentes infecciosos suelen invadir el sistema nervioso central por vía hematógica, pero algunos microorganismos utilizan la vía nerviosa (rabia, virus herpéticos).
- La encefalitis postinfecciosa, tiene un mecanismo inmunológico que da lugar a una lesión de la sustancia blanca con desmielinización. Es la forma típica tras enfermedades virales exantemáticas o tras vacunación frente a las mismas (sarampión, rubéola, varicela), existiendo un período ventana de 1- 2 semanas libre de síntomas entre la infección viral y el inicio de la clínica neurológica.

Clínica

Las encefalitis se caracterizan por un cuadro clínico de aparición generalmente rápida consistente en:

- Fiebre
- Alteración progresiva del nivel de consciencia
- Irritación meníngea con cefalea, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en la nuca con o sin signos meníngeos.
- Crisis epilépticas.
- Déficits neurológicos como afectación de pares craneales, trastornos del lenguaje, hemiparesia o ataxia.
- Alteraciones extrapiramidales, como distonía o temblor.
- Alteraciones del comportamiento, sobre todo en encefalitis herpéticas que afectan al lóbulo temporal e incluso alucinaciones.
- Alteraciones en la regulación de la temperatura corporal o endocrinológicas debido a la afectación del eje hipotálamo-hipofisario.
- Signos de hipertensión intracraneal por edema cerebral, que puede llevar a herniaciones cerebrales. Debe sospecharse y actuar de inmediato ante un empeoramiento del nivel de conciencia, la aparición de anisocoria y/o ausencia de reflejo fotomotor y la inestabilidad cardio-respiratoria, con bradicardia o bradipnea.

Las encefalomiELITIS postinfecciosas o postvacunales suelen presentar un “período ventana” libre de síntomas de 2 a 15 días entre la presencia de una enfermedad exantemática o administración de vacuna y el inicio del cuadro neurológico, generalmente de curso agudo.

El curso clínico de las encefalitis es variable, pudiendo aparecer tras una encefalitis primaria o secundaria.

El pronóstico depende de muchos factores, con una mortalidad global entre un 5 y un 10%. Una evolución favorable sin secuelas es posible con un diagnóstico precoz y un manejo adecuado en hasta un 75 % de los pacientes. De todas formas, aún con el mejor tratamiento, es de esperar que entre el 15 y 25% quedarán con secuelas como déficits neurológicos motores, sensitivos cognitivos o epilepsia.

3.- DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se basa en primer lugar en la clínica y en la epidemiología: edad, inmunidad y las características epidémicas y endémicas de la zona.
- Análisis de sangre periférica:
 - o Hemograma, bioquímica. suelen ser normales.
 - o Tóxicos en orina.
 - o En caso de sospecha de infección sistémica solicitar hemocultivo.
 - o En caso de sospecha de encefalitis, enviar un tubo para posible serología posterior y reservarlo.
- Pruebas de imagen:
 - o La tomografía computerizada (TC) cerebral urgente: Ante el juicio clínico de encefalitis, deben descartarse lesiones ocupantes de espacio (hematomas, hemorragias, tumores) susceptibles de tratamiento neuroquirúrgico urgente o que contraindique la punción lumbar.
 - o La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen de elección, que permite el diagnóstico radiológico de forma precoz en muchos casos (no requiere hacerse de urgencia).
- Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR): La punción lumbar puede requerir sedación. Se realiza en posición horizontal, con aguja fina y conviene

medir la presión de apertura del LCR. Se recomienda la obtención de 3 tubos de muestra y reservar 1 tubo para posible serología posterior:

- Citobioquímico de LCR que valora celularidad, glucosa y proteínas.
Habitualmente encontraremos: ligera pleiocitosis (< 500 células/mm³ con un promedio de 100 células/mm³) con predominio linfocitario y glucorraquia y proteinorraquia en límites normales o ligeramente elevados.
 - Tinción de Gram.
 - Cultivos para bacterias.
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para herpes simple. Es la prueba estándar de referencia para un diagnóstico etiológico precoz, especialmente en la encefalitis herpética.
- El electroencefalograma (EEG) es muy sensible ya que está alterado prácticamente siempre, pero poco específico. Se caracteriza por una afectación generalizada con ondas lentas. En la encefalitis herpética se ha descrito la focalidad temporal y descargas en brotes de complejos punta-onda. Ante la presencia de un status convulsivo o si se sospecha un status bioeléctrico, el EEG debe realizarse de forma urgente, manteniendo una monitorización continua de la actividad cerebral.
 - Biopsia cerebral de forma excepcional ante cuadros de muy mala evolución, sin respuesta al tratamiento.

4.- TRATAMIENTO

- Medidas de soporte:
 - Mantenimiento de vía aérea, soporte respiratorio y estabilidad cardiovascular, según sea preciso.
 - Equilibrio hidroelectrolítico
 - Tratamiento antiepiléptico
 - Control neurológico y en caso de depresión del nivel de consciencia control y tratamiento de la presión intracraneal.
- Tratamiento empírico y precoz, en urgencias con **Aciclovir en dosis de 10 mg/kg/8h, durante 14 a 21 días** o hasta recibir los resultados definitivos de las pruebas diagnósticas y poder añadir el tratamiento específico.
- En caso de no poder descartar la etiología bacteriana debe añadirse tratamiento con Ampicilina 2 g/4 h iv más Doxiciclina 100 mg/12 h iv.
- Una vez obtenido el resultado microbiológico, añadir el tratamiento específico.
- El tratamiento de la encefalitis postinfecciosa no está totalmente definido. En el momento actual existen tres opciones, sin que existan evidencias definitivas a favor de una o de otra:
 - La inmunoglobulina humana inespecífica se administra con una pauta de 2 g/kg, repartidos en una o varias dosis (entre 2 g/kg/día y 400 mg/kg/día durante 5 días).
 - Los corticoides se recomiendan a dosis altas (metilprednisolona, 30 mg/kg/día, iv, máximo 1 g/día durante 3-5 días) seguidas de pautas orales prolongadas (prednisolona, 2 mg/kg/día, oral, máximo 80 mg/día, durante 1-2 meses) con retirada de la dosis tras 2-3 semanas.
 - La plasmaféresis es otra opción, indicándose pautas de 7 sesiones durante 14 días.

5.- BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 43th edition. Harleysville, PA: Alcom Printing, 2013.
- Mensa J, Gatell JM, García Sanchez JE, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora SL, 2013.
- Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la salud. 2004.
- Fernández-Viladrich P. Protocolos clínicos SEIMC. II Infecciones del SNC. 2010
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004 Nov 1;39(9):1267-84
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Aug 1; 47(3):303-27.
- Roos KL, Tyler KL. 376 Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema. En Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición, Mc Graw-Hill, 2009.

6.- ANEXOS

ANEXO 1: Tratamiento etiológico de las encefalitis primarias:

Virus:

- Encefalitis herpética (VHS): Aciclovir 10 mg/kg/8 h iv, 14 a 21 días.
- Infección por virus de la gripe A: Oseltamivir 75 mg/12h durante 7-10 días.
- Virus varicela-zoster: aciclovir. El ganciclovir puede ser considerado una alternativa, pudiendo asociar terapia coadyudante con corticoides.
- Citomegalovirus: Ganciclovir o Foscarnet.
- Virus de Epstein-Barr: No aciclovir. El tratamiento con corticoides puede ser beneficioso, evaluando los riesgos potenciales.
- Herpesvirus 6: En pacientes inmunodeprimidos, ganciclovir o foscarnet. En caso de pacientes inmunocompetentes no hay datos fiables sobre su eficacia.

→ Las dosis de Ganciclovir correspondientes al periodo de inducción 14 días: 5 mg/kg/12 h IV. Mantenimiento: 5 mg/kg/24 h. Valganciclovir (terapia secuencial a vía oral de ganciclovir) a dosis de 900 mg/24 h.

Bacterias

- *Bartonella bacilliformis*: ciprofloxacino, doxiciclina, ampicilina, o trimetoprim-sulfametoxazol.
- *Bartonella henselae*: doxiciclina o azitromicina, con o sin rifampina.
- *Listeria monocytogenes*: se recomienda ampicilina más gentamicina; trimetoprim-sulfametoxazol es una alternativa en pacientes alérgicos a penicilina.
- *Mycoplasma pneumoniae*: azitromicina, doxiciclina, o una fluorquinolona.
- *Tropheryma whipplei*: ceftriaxona, seguida bien de trimetoprim-sulfametoxazol o por cefixima.
- Micobacterias
 - o *Mycobacterium tuberculosis*: Se inicia el tratamiento con 4 fármacos tuberculostáticos, recomendando asociar dexametasona en pacientes con meningitis.
- Rickettsiosis y ehrlichiosis
 - o *Anaplasma phagocytophilum*: doxiciclina.
 - o *Ehrlichia chaffeensis*: doxiciclina.
 - o *Rickettsia rickettsii*: doxiciclina.
 - o *Coxiella burnetii*: doxiciclina más una fluoroquinolona más rifampicina
- Espiroquetas
 - o *Borrelia burgdorferi*: ceftriaxona, cefotaxima o penicilina.
 - o *Treponema pallidum*: penicilina G siendo la ceftriaxona una alternativa.

Hongos:

- Coccidioides: fluconazol siendo las alternativas itraconazol, voriconazol, y anfotericina B (vía intravenosa o intratecal).
- *Cryptococcus neoformans*: desoxicolato de anfotericina B más flucitosina o de una formulación lipídica de anfotericina B más flucitosina.
- *Histoplasma capsulatum*: anfotericina B liposomal seguido de itraconazol.

Protozoos

- Acanthamoeba spp: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) más rifampicina más ketoconazol o fluconazol más pirimetamina más sulfadiazina.
- Balamuthia mandrillaris: pentamidina, combinada con un macrólido (azitromicina o claritromicina), fluconazol, sulfadiazina, flucitosina.
- Naegleria fowleri: anfotericina B (vía intravenosa o intratecal) y rifampicina.
- Plasmodium falciparum: quinina, quinidina, o artemetero; atovacuona-proguanil es una alternativa. La plasmáfesis se ha utilizado en pacientes con parasitemia >10% o malaria cerebral. No se recomienda el uso de los corticoides.
- Toxoplasma gondii: pirimetamina más sulfadiazina o clindamicina o TMP-SMX solo. Una alternativa es la administración de pirimetamina junto con claritromicina, azitromicina o dapsona
- Infección bacteriana: Ampicilina 2 g/4 h iv o ceftriaxona 1-2 g/12 h iv asociados a doxiciclina 100 mg/12 h iv.

Helmintos

- Baylisascaris procyonis: albendazol más dietilcarbamaquina pudiendo asociar corticoides.
- Taenia solium: se debe individualizar la necesidad de tratamiento recomendando la administración de albendazol y corticoides siendo el praziquantel una alternativa.

ANEXO 2: Microorganismos causantes de la encefalitis aguda o subaguda:

Situación clínica	FRECUENTES	Menos frecuentes o raros
Paciente inmunocompetente	VHS y otros virus del grupo herpes	Listeria
	Enterovirus	Espiroquetas
	VIH (primoinfección)	Rickettsia
	Virus de la parotiditis	Mycobacterium tuberculosis
	Arbovirus	Naegleria fowleri
	Otros virus	Trichinella spiralis
Paciente inmunodeprimido	Listeria	Nocardia
	Toxoplasma	CMV
	M. tuberculosis	Enterovirus
	Cryptococcus	Acanthamoeba
	Otros hongos	
Paciente procedente de determinadas zonas endémicas	Plasmodium falciparum	Trypanosoma
	Arbovirus	Micosis endémicas
		Schistosoma
		Baylisascaris procyonis
Encefalomiелitis diseminada aguda (encefalitis postinfecciosa o posvacunal)	Virus del sarampión	Virus de la rubéola
	WZ	Virus de la parotiditis
		VEB
		Otros virus

ANEXO3: MANEJO PRÁCTICO ENCEFALITIS.

MANEJO PRÁCTICO ENCEFALITIS

Clínica	Fiebre, alteración nivel conciencia, déficits focales.
LCR	Pleocitosis moderada, predominio linfocitario.
P. Imagen	En Urgencias: TAC Cerebral previa a punción lumbar; Rx Torax. En Sala: IRM cerebral (+++) y EEG.
Etiología	VHS, VVZ, TBC y Listeria. Enterovirus (+++ <30 años). Otras etiologías más raras (Virus Toscana y West Nile, Rabia, Parvo B19; Lyme, Bartonella, Rickettsias, Mycoplasma, Lues; etc.)
Dx Etiológico	LCR: PCR específicas (+++VHS); Cultivo Bacterias y Ags capsulares; ADA, BAAR y cultivo micobacterias. Sangre: Serologías específicas.
Tx Empírico	Aciclovir 10 mg/Kg IV (infusión en 1 hora)/ 8 horas (total 30 mg/kg/d) durante 14-21 d. Reevaluar pauta con Dx específico.
Comentarios	Si dudas iniciales se puede añadir cobertura bacteriana de meningitis purulentas (Ceftriaxona IV 2 gr/12h) y reevaluar con cultivo LCR. Si no evolución favorable o sospecha inicial etiología no vírica se puede añadir Ampicilina IV 2g/4 h (Listeria) y/o Doxiciclina 100 mg IV/12 h (bacterias atípicas).