

## Neuropediatría

### Meningitis purulentas y encefalitis víricas. Protocolo diagnóstico terapéutico

R. PALENCIA

*Neuropediatra, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Universitario, Valladolid*

#### MENINGITIS PURULENTAS

##### Introducción

Las meningitis purulentas constituyen un problema de especiales características en la infancia (época en la que se presentan el 70% del total de los casos), por una serie de hechos entre los que destacamos: a) *Frecuencia*: se estima que su prevalencia oscila entre 4,6-10/100.000, con especial presentación en el primer año de vida y, en España, la tasa de incidencia anual global para las meningitis originadas por los tres agentes más habituales (meningococo, *H. influenzae* y neumococo) es de 7,6 casos/100.000 niños menores de 15 años<sup>(1)</sup>; b) *Etiología*, que varía con la edad: en el neonato predominan gérmenes como el *E. coli* y el estreptococo; en edades posteriores, en nuestro país<sup>(2)</sup>, entre las meningitis en las que se ha aislado el germen (50,8% del total) los agentes responsables son *N. meningitidis* (68,0%), *Streptococcus pneumoniae* (7,1%), *H. influenzae* (19,3%) (cuya presencia regresa tras la introducción de la vacuna), mientras que otros gérmenes representan el 5,6%. La infección estafilocócica puede complicar intervenciones neurológicas y traumas craneales; los organismos anaerobios originan menos del 1% los casos; c) *Prognóstico*. Pese a los avances terapéuticos que han conseguido rebajar la mortalidad de algunas formas hasta el 5% -5,52% la frecuencia de las secuelas en los supervivientes se mantiene invariable en los últimos años; la presencia de coma y las convulsiones al ingreso son factores predictores de mortalidad<sup>(3)</sup>.

##### Diagnóstico

La meningitis se *sospecha* por la clínica y se *confirma* con el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar, realizada extremando las precauciones, ya que la hipertensión intracraneal puede alcanzar niveles que entrañen riesgo de herniación cerebral y fallecimiento al efectuarla<sup>(4)</sup>; dado que la monitorización de la presión intracraneal no es una práctica de rutina, la decisión de efectuar la punción lumbar debe tomarse basándose en la experiencia clínica, apoyada, en su caso, en las imágenes radiológicas.

El LCR muestra un aspecto turbio, con presión aumentada, pleocitosis (a expensas de polinucleares, aunque ocasionalmente se ha descrito una linfocitosis licuoral en meningitis bacterianas así como, en algún caso, una meningitis vírica puede mostrar predominio de polinucleares en los primeros estadios), hiperproteínorraquia e hipoglucorraquia (que debe relacionarse con la glucemia). Puede ser de interés el estudio de la síntesis local de inmunoglobulinas, en particular la producción intratecal de IgG, IgM e IgA; las alteraciones del metabolismo energético neuronal modifican las concentraciones licuorales de los productos de degradación del ATP, habiéndose descrito en las meningitis bacterianas un incremento de IMP, inosina, guanósina, adenosina, hipoxantina, xantina y urato<sup>(5)</sup>. El estudio del frotis y el cultivo podrá ayudar a identificar el germen y en su caso a la elección del tratamiento, previo antibiograma. Los estudios licuorales pueden efectuarse de forma rápida con la utilización de tiras reactivas, cuya sensibilidad es del 97% y su especificidad del 100%<sup>(6)</sup>.

*Correspondencia:* R. Palencia. Colón 8, 4ªA. 47005 Valladolid. E-mail: palenciar@usuarios.retecal.es.

**TABLA I. RECOMENDACIONES PARA ESTUDIO RADIOLÓGICO A PACIENTES CON MENINGITIS**

1. Recién nacido
2. Afectación prolongada del nivel de conciencia
3. Convulsiones 72 horas después de iniciado el tratamiento
4. Irritabilidad excesiva persistente
5. Signos neurológicos focales
6. Persistencia de las alteraciones del LCR
7. Recaída o recurrencia

El EEG tiene, de entrada, un interés limitado, salvo en el caso de pacientes con crisis epilépticas (sobre todo si son parciales o repetidas).

Las indicaciones de los estudios neuro-radiológicos craneales se recogen en la tabla I; estos estudios permiten excluir otras situaciones que pueden simular una meningitis -hemorragia intracraneal, absceso, tumor-; la RM es mejor para evidenciar alteraciones mínimas pero es más difícil de realizar que la TC, sobre todo en los pacientes de menos edad.

En no pocos casos puede ser difícil diferenciar, por el estudio licuoral, una meningitis bacteriana parcialmente tratada (meningitis «decapitada») de una vírica. Algunas pruebas pueden ser útiles para ello: test del limulus (permite detectar la presencia de endotoxinas en diversos fluidos corporales, como LCR, sangre, orina), detección de antígenos bacterianos con la técnica del látex mediante la aglutinación en porta de látex sensibilizado con gammaglobulina específica frente al germen o con la coaglutinación, determinación de ácido láctico (aumentado en el LCR de las meningitis purulentas); otras pruebas que pueden servir para diferenciar las meningitis bacterianas parcialmente tratadas de las víricas incluyen la determinación de muramidasa o lisozima, fosfatasa ácida y beta-glucuronidasa (elevadas en las meningitis bacterianas, como también lo está la fosfohexosa-isomerasa), niveles de acetil y butiril colinesterasa en LCR (elevados en las meningitis bacterianas), actividad de CPK, LDH y sus isoenzimas (en especial la 5), prueba del nitroazul de tetrazolio, proteína C reactiva (elevada en las bacterianas no tratadas, pero no en las víricas), lactoferrina, alfa-1-antitripsina, factor de necrosis tumoral, elastasa granulocitaria, proteína  $\beta$  traza -prostaglandina  $D_2$  sintetas- (incrementada en las meningoencefalitis virales y no en las bacterianas), haptoglobina licuoral (más elevada en las meningoencefalitis víricas que en las bacterianas y en ambas más

**TABLA II. PUNTUACIÓN DE BOYER**

Parámetros	Puntuación		
	0	1	2
<b>Clinicos</b>			
Temperatura	< 39°	> 39°	-
Púrpura	Ausente	-	Presente
Signos neurológicos	Ausentes	Presentes	-
<b>Biológicos</b>			
Proteinorraquia (g/L)	< 0,9	1,4-0,9	> 1,4
Glucorraquia (g/L)	> 0,35	0,20-0,35	< 0,20
Leucocitos LCR (mm <sup>3</sup> )	< 60%	> 60%	-
Leucocitos sangre (mm <sup>3</sup> )	<15.000	> 15.000	-

*Cuando la puntuación es de 5 o más la meningitis es probablemente bacteriana con lo que debe iniciarse una antibioterapia inmediata*

que en los controles)<sup>(7)</sup>. También se ha destacado el valor de la determinación del receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF-R) que está significativamente más elevado en los pacientes con meningitis bacteriana que en la vírica (o que en los controles y más elevado en los pacientes con meningitis bacteriana que fallecen o quedan con secuelas que en los supervivientes)<sup>(8)</sup>.

En la práctica diaria el poder orientar inmediatamente si se trata de una meningitis bacteriana o vírica, con la consiguiente decisión terapéutica, debe basarse en la valoración de signos clínicos fácilmente detectables y datos biológicos al alcance de la mayoría de los laboratorios; en este sentido hace años que se propuso la valoración de una serie de parámetros, estableciendo una puntuación<sup>(9)</sup>, cuyos datos se recogen en la tabla II; se han propuesto modificaciones, introduciendo nuevos parámetros, como el porcentaje de cayados, la determinación de proteína C reactiva y edad del paciente<sup>(10)</sup> que disminuyen el margen de error.

## Tratamiento

Comprende los siguientes pasos:

### A. Medidas generales

- Monitorización de constantes vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura, diuresis, osmolaridad, ionograma.
- Tratamiento de la hipertermia (paracetamol, envolturas frías).

- Perfusión endovenosa de agua, glucosa y electrolitos, sin restricción hídrica durante la etapa inicial para mantener una presión sistólica anormal; debemos estar atentos a posibilidad de aparición de una secreción inadecuada de hormona antidiurética (que se diagnostica por el hallazgo, en plasma, de natremia inferior a 135 mEq/L y osmolaridad inferior a 280 mOs/L, y en orina de natremia superior a 80 mEq/L y osmolalidad por encima de 300 mOs/L) y de un edema cerebral.
- Tratamiento de las complicaciones:
  - Secreción inadecuada de hormona antidiurética: restricción de líquidos y diuréticos.
  - Convulsiones: el fármaco de elección es la difenilhidantoína por vía endovenosa, que no deprime el nivel de conciencia y además inhibe la secreción inadecuada de hormona antidiurética; la dosis inicial es de 18-20 mg/kg, vía venosa en administración muy lenta (riesgo de hipotensión y de parada cardíaca), con dosis de mantenimiento de 10-12 mg/kg/día a partir de las 12-24 horas de la dosis inicial, para alcanzar concentraciones plasmáticas de 10-20 µg/mL. En caso de fracaso puede recurrirse a valproato sódico, benzodiazepinas y, de persistir las crisis (estado de mal) se procederá a la anestesia con intubación y ventilación asistida (previo ingreso en una unidad de cuidados intensivos).
  - Fracaso circulatorio (aparece en especial cuando la meningitis se asocia a sepsis o coagulopatía de consumo): ¡Debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos pediátricos!
  - En caso de fiebre prolongada: buscar focos, incluyendo la existencia de derrame subdural o un absceso cerebral.
  - Si existe hipertensión endocraneal se realizará tratamiento del edema cerebral con manitol al 20% (0,5-1 gr/kg, intravenoso, administrado en media hora, pudiendo repetirse cada 4 horas) ó dexametasona<sup>(11)</sup>.

### B. Antibioterapia

El objetivo primordial en el tratamiento de la meningitis bacteriana debe ser el de conseguir una esterilización tan rápida como sea posible del LCR, ya que la persistencia de gérmenes más allá de las 18-36 horas del inicio de la terapéutica se asocia con un incremento de las complica-

ciones<sup>(12)</sup>. Los antibióticos a usar deben de ser bactericidas<sup>(13)</sup>, siendo importante no añadir bacteriostáticos que pueden reducir la eficacia de los primeros; la tasa de actividad bactericida es un factor decisivo para lograr una rápida esterilización del LCR y distintos factores pueden modificarla: el Ph ácido del LCR purulento inhibe la actividad bactericida de los aminoglucósidos, otros fármacos, capacidad de penetración del antibiótico a través de la barrera hematoencefálica (los antibióticos betalactámicos penetran mal hacia el LCR -cerca del 0,5% a 2% de las concentraciones séricas- cuando la barrera hematoencefálica es normal, pero la penetración está incrementada en caso de inflamación meníngea).

#### a. Germen desconocido

En ausencia de datos clínicos que orienten sobre la etiología de la meningitis, el parámetro más útil para elegir el antibiótico es la edad.

*Recién nacidos.* Los agentes más frecuentemente responsables son: *E. coli* y estreptococo del grupo B β-hemolítico; otros posibles incluyen: *Listeria*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*. La asociación clásica de ampicilina con un aminoglucósido confirmó hace años su utilidad pero la aparición de resistencias y la toxicidad de los aminoglucósidos han aconsejado la búsqueda de terapéuticas alternativas, eligiéndose hoy la asociación de una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima, en especial) con ampicilina (por la posibilidad de la presencia de listeria -resistente a las cefalosporinas-). Las inyecciones intraventriculares proporcionan resultados similares a la vía parenteral e incluso se ha señalado un incremento de la mortalidad en comparación con la vía venosa.

*Lactantes menores de 3 meses* (excluidos neonatos). En esta edad los gérmenes más frecuentes son: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, estreptococo del grupo B β-hemolítico, *Listeria*, *Streptococcus pneumoniae*. El tratamiento aconsejado es la asociación de cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima, pero también ceftriaxona o ceftazidima) con ampicilina<sup>(14)</sup>.

*Pacientes entre 3 meses y 2 años.* Los gérmenes responsables en este grupo de edad suelen ser: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Los antibióticos de elección son cefalosporinas de 3ª generación.

*Entre 2-5 años.* La bacteria más habitual en estos pacientes es la *N. meningitidis*, seguida del *H. influenzae* y *S. pneu-*

TABLA III. ANTIBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS INFANTILES

Antibiótico	Dosis/kg/día	Nº de administraciones/día
Penicilina	300.000-400.000 UI	4-6
Ampicilina	200 mg	3-4
Aminoglucósidos	5-10 mg	2-3
Gentamicina		
Tobramicina		
Sisomicina		
Carbenicilina	150 mg	3
Cloranfenicol	100 mg	4
Cefotaxima	200 mg	4
Ceftriaxona	100 mg	2
Ceftazidime	100 mg	2
Cefuroxima	240 mg	3
Vancomicina	60 mg	4

*moniae*. Dada la alta tasa de meningococos resistentes a la penicilina (tradicionalmente empleada) en nuestro país, el antibiótico recomendado es una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona) que algunos autores<sup>(15)</sup> sugieren debe asociarse con vancomicina.

Por el momento no se cuenta con suficiente experiencia sobre la utilidad de otros antibióticos que están en fase de estudio como las carbapenemas (meropenem, imipenem), las nuevas quinolonas y las cefalosporinas de 4ª generación como cefpiroma o cefepime.

#### b. Germen conocido (salvo que el antibiograma indique otro antibiótico de elección)

En caso de estreptococo grupo B o *Listeria* se recomienda la penicilina (o ampicilina o amoxicilina) junto con un aminoglucósido (gentamicina, especialmente, aunque podría también emplearse amikacina, tobramicina o sisomicina); recordamos que las cefalosporinas de 3ª generación son ineficaces frente a la *Listeria*. Si se trata de un *E. coli* se utilizará la asociación de cefotaxima con un aminoglucósido; para la *Pseudomonas* se recomienda ceftazidima con ampicilina<sup>(16)</sup> y en las meningitis por *Serratia* el antibiótico a usar es la carbenicilina.

Para el *N. meningitidis*, aunque en la mayoría de los casos la penicilina continúa siendo el antibiótico de elección a dosis de 500.000 UI/kg/día repartida en seis dosis, la aparición, en nuestro país, de resistencias, hace que se proponga el

empleo de cefalosporinas de 3ª generación (especialmente la cefotaxima o ceftriaxona) como terapéutica de elección<sup>(3,17)</sup>, hasta disponer del antibiograma<sup>(18)</sup>, aunque otros autores<sup>(19)</sup> continúan manteniendo la posibilidad del empleo de la penicilina y reservando la cefotaxima para los casos en que no se logre una adecuada respuesta. En las infecciones por *H. influenzae* se emplean las cefalosporinas de 3ª generación: cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidime; la pauta más clásica de asociación de ampicilina y cloranfenicol parece menos segura ya que, dependiendo del país, entre el 12-40% de los *H. influenzae* tipo b (o no tipificables) son betalactamasa positivos y resistentes a la ampicilina; las resistencias al cloranfenicol, también descritas, son más raras.

En caso de *S. pneumoniae*, la existencia de cepas parcialmente resistentes a la penicilina, tratamiento clásico, ha motivado que haya sido sustituida por las cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima); más recientemente ante la presentación creciente de casos que también son resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, se recomienda asociar a éstas vancomicina, (60 mg/kg/día), repartida en cuatro dosis, por vía intravenosa, con una duración no inferior a 10 días<sup>(15)</sup>; se efectuará un control evolutivo licuoral a las 36-48 h<sup>(20)</sup> y en caso de fracaso puede recurrirse a la asociación de rifampicina con vancomicina. El imipenem es útil en las meningitis por *S. pneumoniae* pero su uso está limitado en los niños por la facilidad para provocar convulsiones y con el meropenem la experiencia es todavía reducida<sup>(21)</sup>.

Para el estafilococo las penicilinas semisintéticas, en especial la cloxacilina, son los antibióticos de elección; en caso de resistencia o alergia se recomienda la vancomicina o mejor la asociación de vancomicina con cefotaxima (rifampicina, para algunos)<sup>(22)</sup>; con otras alternativas terapéuticas como la teicoplanina la experiencia es todavía reducida. En caso de existencia de válvula de derivación licuoral está indicada su retirada o sustitución.

Las dosis de los principales antibióticos se recogen en la tabla III.

La duración del tratamiento en las meningitis infantiles ha sido objeto de controversias, sin que haya una norma unánimemente aceptada. En los recién nacidos se recomienda una duración mínima de 14 días para las originadas por gérmenes grampositivos (estreptococo, *Listeria*) y de 21 días para las debidas a gramnegativos (*E. coli*, *Proteus*,

*Serratia*); la existencia de lesiones abscesificantes y/o necróticas obliga a prolongar el tratamiento hasta 4-6 semanas. En los lactantes y niños mayores un tratamiento de 7 días de duración es eficaz en las meningitis bacterianas no complicadas, lo que se ha confirmado tanto en las meningocócicas como en las causadas por *H. influenzae*, mientras que para la neumocócica se aconsejan 10 días de medicación<sup>(23)</sup>; algunos autores<sup>(24)</sup> elevan hasta 15 días el tratamiento para las meningitis por estos dos últimos gérmenes. En la actualidad se considera que no existe una razón de peso para tratar las meningitis durante un tiempo predeterminado<sup>(25)</sup> y debe de establecerse en cada caso según la respuesta del paciente, siendo los periodos que hemos señalado sólo orientativos.

No se considera necesario efectuar una punción lumbar de control al finalizar la terapéutica en un niño que ha evolucionado sin complicaciones<sup>(23)</sup>, por lo que en este caso la curación se basará en criterios clínicos.

### C. Terapéutica coadyuvante

#### *Papel de los corticoides*

La utilización de los corticoides como terapéutica añadida a los antibióticos en las meningitis purulentas ha sido y es una cuestión muy controvertida y la Academia Americana de Pediatría<sup>(26)</sup> ha sido muy cauta recomendando «considerar individualmente la utilización de la dexametazona en las meningitis bacterianas... después de que el médico haya ponderado los beneficios y los posibles riesgos». Pese a las controversias, se piensa<sup>(15)</sup> que la dexametazona es útil en las meningitis bacterianas a dosis de 0,6 mg/kg/día, vía venosa, repartida en 2-4 veces, durante 2 a 4 días -iniciando su administración 10 minutos antes de las primera dosis del antibiótico-; si la administración de dexametazona se realiza después de la primera dosis de antibióticos, probablemente no sea beneficiosa, ya que una vez iniciada la cascada de citoquinas por el efecto lítico de los antibióticos sobre los gérmenes, los corticoides ya no pueden modular dicha cascada inflamatoria meníngea.

#### *Otros antiinflamatorios*

La experiencia en la práctica diaria es reducida. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos reducen el edema cerebral, la leucocitosis en LCR y el aumento de proteínas;

la administración conjunta de inhibidores de la ciclo-oxigenasa y antibióticos reduce de manera significativa la inflamación, indicando que estos antiinflamatorios pueden tener un papel en la mejoría de las meningitis bacterianas. La indometacina reduce el contenido en agua del cerebro y las concentraciones de prostaglandina E2 en meningitis experimental, pero no disminuye la presión intracraneal<sup>(27)</sup>. La pentoxifilina, que inhibe la fosfodiesterasa, disminuye la adhesión y activación de los leucocitos y la producción de TNF por la microglía en respuesta al lipopolisacárido; su administración por vía venosa podría ser efectiva para reducir la inflamación licuoral. Los bloqueantes de la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular (anticuerpos monoclonales anti-CD 18, hemaglutinina filamentosa, fucoidina y otros péptidos que imitan a las selectinas) son efectivos para frenar el edema y el aumento de leucocitos y proteínas en LCR por lo que como terapéutica añadida pueden resultar pero se necesita más experiencia para poder valorar la utilidad de estas técnicas en el tratamiento de las meningitis bacterianas. Los anticuerpos monoclonales antiendotoxina y anti CD18 y otros bloqueantes de los componentes bacterianos disminuyen la respuesta inflamatoria cuando se administran por vía cisternal pero no alcanzan niveles adecuados por vía venosa, lo que limita su potencial utilidad en el tratamiento de estas situaciones. El mismo problema los presentan los inhibidores específicos de citoquinas .

### Profilaxis

#### 1. Meningitis meningocócica

##### a. Quimioprofilaxis

Los convivientes en casa y los contactos en la escuela o guardería, (el propio enfermo al ser dado de alta si ha sido tratado sólo con penicilina o cloranfenicol, que no erradicar el meningococo de la nasofaringe) deben de recibir quimioprofilaxis tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de las 24 horas inmediatas al caso inicial. El antibiótico de elección es la rifampicina, a 10 mg/kg dos veces al día durante 2 días. El uso de este antibiótico debe restringirse para la profilaxis y no se empleará para el tratamiento.

Otras alternativas, rara vez empleadas, para la quimioprofilaxis son: minociclina (útil, pero tiene efectos secun-

darios que limitan su empleo), espiromicina (para algunos el fármaco recomendado a 50 mg/kg/día durante 5 días - sin pasar de 2 g/24 horas), ceftriaxona intramuscular (dosis única de 125 mg)<sup>(28)</sup>, iprofloxacin (500 mg o 750 mg, una vez), ofloxacin a dosis de 400 mg una sola vez.

#### *b. Vacunas*

La vacuna está indicada cuando haya riesgo de infección meningocócica por los serogrupos frente a los que está disponible (A-C), debiendo recordarse que la protección no aparece hasta los 7-14 días después de la vacunación<sup>(29)</sup>, con una respuesta significativa de anticuerpos bactericidas en el 95% de los casos y una eficacia protectora que, dependiendo de la edad<sup>(30)</sup>, se sitúa entre el 70% (niños de 2-4 años) y el 90% (5-19 años); en la mayoría de los niños no persisten después de dos años, por lo que si la onda epidémica se prolonga habría que efectuar una revacunación. La vacuna frente al grupo A es útil en niños de más de 3 meses de edad y la vacuna frente al C no es eficaz en menores de 18 meses-2 años y no proporciona memoria inmunológica, por lo que esta vacuna es poco útil para el control de la enfermedad endémica y su uso rutinario no está recomendado (limitada a los mayores de 2 años y adultos en los casos de riesgo de la enfermedad); el futuro está en las vacunas conjugadas (con CRM197, toxoide tetánico o diftérico) que ofrecen protección desde los dos meses de edad.

En España el serogrupo B había venido siendo el predominante (los serogrupos A y C apenas representaban un 10-15%) pero a partir de 1990 se observa un cambio en esta tendencia con aumento del porcentaje del C en los últimos años hasta alcanzar cerca del 70%, con predominio de una nueva cepa C, la 2b:P1.2,5. Por estos cambios en el otoño de 1997 se inició la vacunación, prácticamente generalizada entre la población de 2-19 años, en la mayoría de las Comunidades Autónomas, aun sin que en ellas la tasa de incidencia superase los 10 casos /100.000 habitantes que recomiendan los organismos internacionales para vacunar. Esta campaña de vacunación generalizada en la población entre 2-19 años no ha contado con el apoyo de las entidades científicas y ni la Asociación Española de Pediatría, ni el Laboratorio para el Control de Enfermedades (Ottawa), ni el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Atlanta), ni el Instituto Carlos III (Madrid) han recomendado el uso rutinario de la vacuna contra la menin-

gitis por el serogrupo C, aunque su puesta en práctica ha reducido, sin duda, la aparición de nuevos casos de la enfermedad.

La vacuna es segura y sus efectos secundarios son poco frecuentes y bien tolerados: reacciones locales en el lugar de la inyección (subcutánea o intramuscular) con dolor, inducción y eritema (hasta en el 40% de los vacunados), fiebre moderada (en menos del 2%), a veces con cefaleas y escalofríos en los tres primeros días tras la vacunación; puede administrarse con otras vacunas (pero en jeringas y lugares diferentes) y las contraindicaciones son las habituales de todas las vacunas.

Aunque se está trabajando en ello todavía no dispone de vacuna frente al meningococo B, que ha venido siendo el más habitual responsable de la enfermedad en nuestro medio en épocas pasadas.

## **2. Meningitis neumocócica**

#### *a. Quimioprofilaxis*

No se recomienda efectuar quimioprofilaxis sistemática porque no está comprobado que los contactos con enfermos tengan más riesgo de padecer la enfermedad que el resto de la población; algunos autores aconsejan que los niños con anesplenía reciban una profilaxis continua, para la que puede ser útil la penicilina V (125 mg, dos veces al día).

#### *b. Vacunas*

Están indicadas en niños de 2 años de edad o más que tienen un riesgo aumentado de enfermedad grave si se infectan, como son los pacientes con anemia falciforme, anesplenía funcional o anatómica, síndrome nefrótico, afectos de infección por VIH sintomática o asintomática, inmunodeprimidos; su eficacia es menor que en los adultos. Cuando se ha de realizar una esplenectomía selectiva debe administrarse la vacuna neumocócica al menos dos semanas antes, así como también al planificar la quimioterapia oncológica o el tratamiento inmunosupresor y lo mismo en los enfermos a los que se va a realizar un trasplante de órganos. Se administra por vía intramuscular o subcutánea y los efectos adversos son mínimos, reducidos a molestias locales.

Las nuevas vacunas neumocócicas con conjugados poli-

sacáridos-proteína, inmunogénicas en lactantes, han despertado el interés en los últimos tiempos<sup>(31)</sup>.

Una vacuna formulada para países en vías de desarrollo incluye los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F; otra para los países industrializados, incorpora los serotipos 4, 6B, 9B, 14, 18C, 19F y 23F<sup>(32)</sup>. En España disponemos de dos vacunas antineumocócicas, producidas por MSD (Pneumovax<sup>®</sup>) y Lederle (Pneuimune<sup>®</sup>), que contienen 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae*<sup>(33)</sup>. Se recomienda revacunar cada 5-10 años.

### 3. Meningitis por *H. Influenzae*

#### a. Quimioprofilaxis

Se ha demostrado un incremento de enfermedad por *H. influenzae* entre los convivientes de menos de 4 años de edad, siendo más frecuente la condición de portadores asintomáticos entre ellos; la rifampicina, a dosis de 20 mg/kg, vía oral, durante 4 días, erradica el *H. influenzae* tipo b en cerca del 95% de los portadores. Su administración debe hacerse tan pronto como sea posible después del diagnóstico del paciente ya que el 54% de los casos secundarios ocurren en la primera semana (si la profilaxis se inicia más tarde, aunque no sea óptima, puede ser también útil).

El riesgo de enfermedad secundaria en niños que asisten a colegios y guarderías donde se ha presentado un caso es probablemente más bajo que el observado entre los convivientes y es extraordinariamente bajo en los contactos fuera de clase y en los grupos cuyos miembros tienen más de 2 años de edad. La eficacia de la rifampicina en la prevención de los casos secundarios en estos niños no está bien establecida y su administración es controvertida; como guía puede ser útil: en los centros que semejan a la casa familiar, en los niños de menos de 2 años de edad en los que el contacto sea de 25 horas/semana, se recomienda la misma pauta que para los convivientes en casa, mientras que los contactos de más de 2 años no precisan profilaxis. Cuando aparezcan 2 o más casos dentro de los 60 días, la mayoría de los autores aconsejan administrar rifampicina a todos los niños asistentes y al personal que les atiende.

#### b. Vacunas

Desde hace unos años tenemos la posibilidad de disponer de una vacuna que proteja frente al *H. influenzae* desde

los primeros meses de vida lo que puede evitar más del 80% de las muertes y de las infecciones invasivas que venía originando este germen. Se recomienda administrar tres dosis, la primera a los 2 meses, la segunda a los 4 meses y la tercera a los 6 meses, con una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. En los niños prematuros la vacunación debe de iniciarse a la edad cronológica de 2-3 meses, tal como se recomienda para otros lactantes.

En nuestro país se dispone de dos vacunas: a) vacuna conjugada de Hib con la proteína diftérica CRM197 (Hb OC) (Hib-TITER de Lederle<sup>®</sup>), presentada en vial monodosis de 0,5 mL; b) vacuna de polisacárido Hib conjugado a proteína del tétanos (PRP-T) (ACT-HIB de Pasteur Mérieux<sup>®</sup>), en viales de 0,5 mL.

La forma de administración, por vía intramuscular, origina efectos secundarios descritos mínimos: fiebre, eritema, edema, diarrea, vómitos, disminución del apetito<sup>(34)</sup>.

## ENCEFALITIS

### Introducción

Las encefalitis agudas son infecciones no supuradas del parénquima cerebral, generalmente también con participación meníngea (meningoencefalitis), capaces de originar el fallecimiento del paciente o la supervivencia con secuelas que condicionarán su futuro. La *incidencia*, aunque variable de unas a otras series, se sitúa próxima al 8/100.000 personas/año<sup>(35)</sup>, pudiendo alcanzar hasta el 22,5<sup>(36)</sup>, con mayor proporción de varones entre los 5-9 años de edad. En cuanto a la *etiología*, en Europa la mayoría de las encefalitis son esporádicas y se presentan acompañando a infecciones como la parotiditis, el sarampión y el herpes simplex; en los Estados Unidos las formas esporádicas y las epidémicas son originadas por arbovirus.

### Diagnóstico

Se sospecha por la *anamnesis*, valorando los aspectos epidemiológicos: edad del paciente, estación del año, conocimiento de la situación de endemia de ciertas virasis, historia reciente de exposición a animales, enfermedades familiares, vacunaciones recientes, etc. Junto a estos datos se

recogerán los relacionados con la clínica: forma de comienzo, manifestaciones, evolución en el tiempo. Se confirma con los *estudios complementarios*:

### 1. Estudios de laboratorio

*Lcr.* Antes de la obtención del LCR hay que descartar la existencia de una hipertensión endocraneal mediante examen de fondo de ojo y la valoración clínica; si hay problemas de diagnóstico diferencial la práctica de una TC craneal de urgencia puede aclarar las dudas, retrasando mientras tanto la punción lumbar.

El LCR puede ser inicialmente normal o mostrar una pleocitosis (< 200 células/mL a expensas de linfocitos (en ocasiones por polinucleares en los primeros momentos), con glucorraquia normal o elevada (excepcionalmente descendida) y proteinorraquia elevada (50-200 mg/dL de proteínas); en las fases precoces, como vemos, el patrón puede ser similar al encontrado en las infecciones bacterianas<sup>(37)</sup>, siendo los hallazgos a partir de las 24 horas más compatibles con encefalitis vírica, de tal manera que la persistencia de polinucleares e hipoglucorraquia debe hacernos cuestionar el diagnóstico de encefalitis vírica. Pueden encontrarse hemáties si existe un componente necrotizante, como en la encefalitis por herpes simplex.

Junto a los citados estudios bioquímicos se realizarán los encaminados al diagnóstico etiológico entre los que destacamos: a) *directos*, dirigidos al aislamiento del virus, siendo de utilidad la detección del genoma vírico por amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN extraído del LCR<sup>(38)</sup>, b) *indirectos*. Comprenden todas las técnicas que tienden a poner en evidencia una secreción local intratecal de anticuerpos, testigos de la presencia de virus en el parénquima cerebral; entre ellos destacamos el índice IgG (IgG en LCR x por albúmina en suero/IgG en suero x por albúmina en LCR), cuyo aumento se relaciona con secreción intratecal de inmunoglobulinas, (límite de referencia de 0,75), cociente albúmina licuoral/albúmina sérica, que es un buen parámetro para valorar la barrera hematoencefálica (valor de referencia de 0,65), estudio comparado de la relación de títulos de anticuerpos LCR/suero.

*Sangre.* Es habitual encontrar, como en cualquier proceso infeccioso, un aumento de la velocidad de sedimentación globular y modificaciones de la serie blanca y del proteinograma. Además, puede estudiarse el título de interfe-

ron alfa, que está elevado precozmente y de forma transitoria en las encefalitis primitivas, mientras que es muy débil (inferior a 8) en las postinfecciosas<sup>(39)</sup>; para el diagnóstico de estas últimas (rubeólica, sarampionosa, por ejemplo) es fundamental la determinación de la IgM sérica específica. En la mayoría de los casos el aislamiento del virus, la identificación de un antígeno viral o incremento de cuatro veces o más del título de anticuerpos en el suero entre la fase aguda y la de convalecencia, aseguran el diagnóstico específico.

### 2. Electroencefalograma (EEG)

En las encefalitis, habitualmente se encuentra un EEG con hallazgos de afectación difusa que no suelen ser específicos: enlentecimiento del trazado en forma de ondas lentas (theta, delta) más o menos generalizadas, a veces con alteraciones paroxísticas. En las de etiología herpética el EEG se altera precozmente y evidencia una asimetría interhemisférica, con complejos periódicos o enlentecimiento focal, sobre todo en región temporal o fronto-temporal.

### 3. Neurroradiología

La TC craneal puede ser normal, en especial en los momentos iniciales (por lo que puede ser necesario repetir la TC unos días más tarde), ó mostrar imágenes heterogéneas (hipo-hiperdensidades) fronto-temporales (encefalitis herpéticas) ó hipodensidad de la sustancia blanca que toma contraste tras la inyección (encefalitis post-infecciosas); en cualquier caso la TC ayuda a descartar procesos distintos de la encefalitis (hematomas, tumores, accidentes vasculares). La RM mejora los resultados obtenidos con la TC<sup>(40)</sup>, mostrando hiperintensidad en T2, con posibilidad de distinguir varios tipos de hallazgos<sup>(41)</sup>: lesiones multifocales en la sustancia blanca con o sin afectación de ganglios basales, lesión única o multifocal localizada únicamente en la sustancia gris y lesión localizada en el tronco cerebral, ganglios basales o cerebelo.

### 4. Biopsia cerebral

La realización de una biopsia, incluso en una encefalitis presumiblemente herpética, es discutible en la actualidad y su práctica no se realiza, desde luego de manera habitual; además de los riesgos como hemorragia o sobreinfección, es preciso recordar la posibilidad de que sea normal, lo que ocurre en la mitad de los casos, bien porque el paciente no

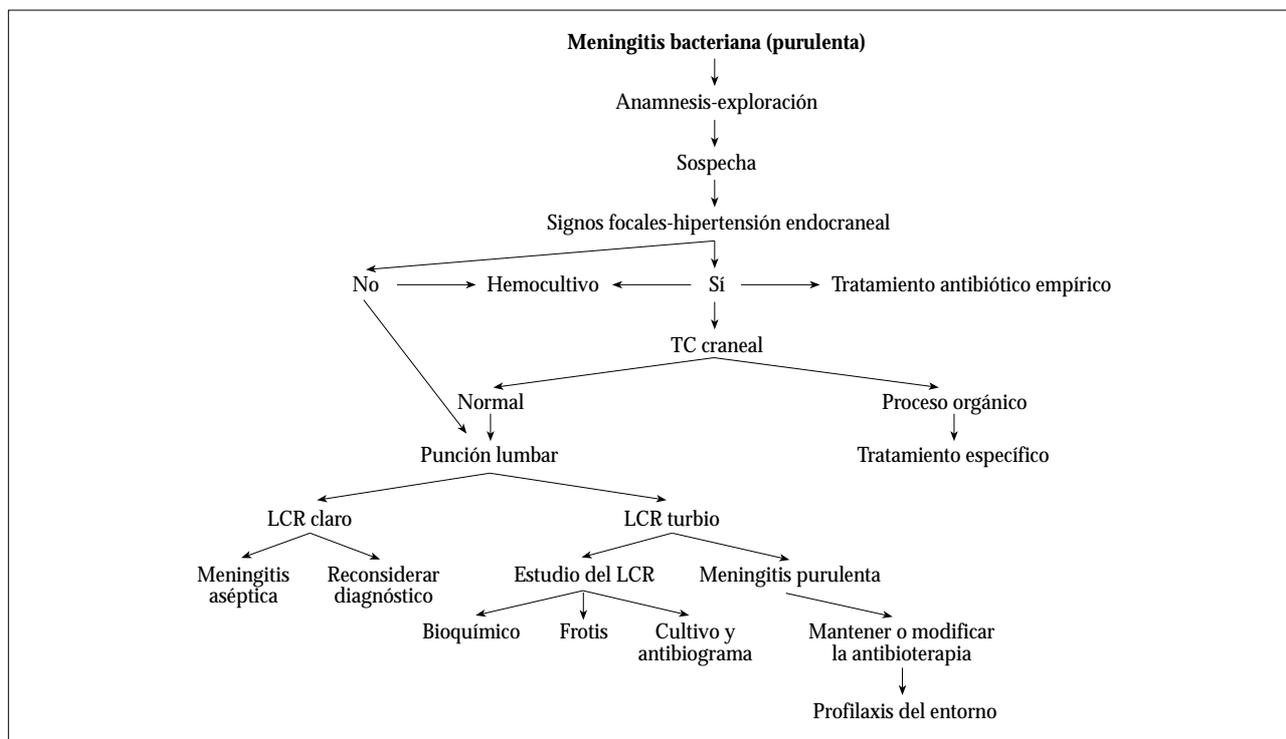


Figura 1. Esquema del protocolo diagnóstico-terapéutico de las meningitis purulentas.

padezca la enfermedad o porque la toma de la biopsia se haya realizado en una zona no afectada. Si se efectúa la muestra será procesada para cultivo e identificación del virus, microscopía electrónica e inmunofluorescencia<sup>(42)</sup>. Con independencia del agente etiológico el cuadro anatomopatológico se caracteriza<sup>(43)</sup>:

- Edema cerebral y congestión vascular.
- Lisis neuronal y reabsorción por macrófagos (neuronofagia).
- Infiltrados perivasculares de linfocitos y plasmocitos.
- Proliferación de la microglía con formación de nódulos gliales.
- A veces inclusiones intracitoplasmáticas (cuerpos de Negri) ó intranucleares (Cowdry A) que son acúmulos de virus en las neuronas o en la glia.

### Pronóstico

Resulta muy difícil establecer un pronóstico global, ya que su evolución es muy variable en relación con factores dependientes tanto del virus como del huésped. Entre los

factores que se correlacionan con un mal pronóstico se señalan<sup>(44)</sup>: poca edad del paciente, coma con puntuación baja en la escala de Glasgow, fallo de las respuestas óculocefálicas y evidencia de infección vírica en los estudios de laboratorio; se destaca<sup>(45,46)</sup> el papel pronóstico de la afectación del nivel de conciencia, siendo peor aquel cuanto más deprimida esté la conciencia. El hallazgo de una hiperperfusión focal unilateral en el SPECT es indicadora de una inflamación severa del tejido cerebral y predice un mal pronóstico<sup>(47)</sup>.

### Tratamiento

#### 1. Medidas generales y sintomáticas<sup>(48,49)</sup>

**Control de constantes vitales.** Todos los pacientes sospechosos de presentar una encefalitis aguda deben de ser hospitalizados y vigilados en aislamiento hasta confirmar el diagnóstico. Las constantes (o mejor llamadas variables: frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura, tensión arterial) se controlarán cada 1-2 horas hasta que el proceso se estabilice, valorando con frecuencia el nivel de conciencia para

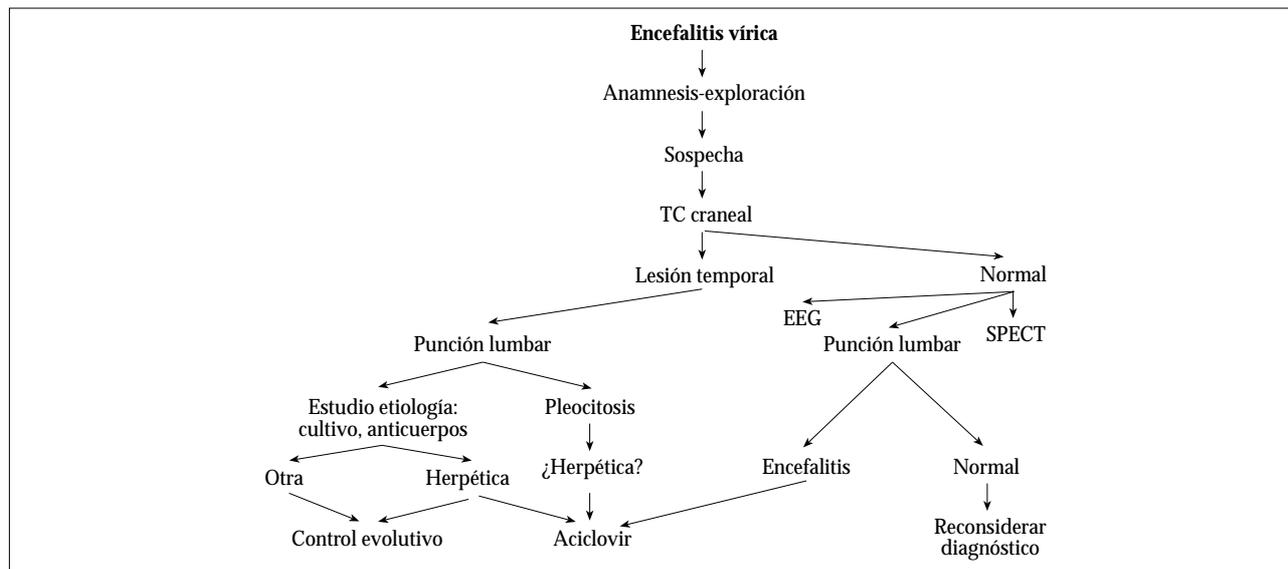


Figura 2. Esquema del protocolo diagnóstico terapéutico de las encefalitis víricas.

decidir su traslado a una unidad de cuidados intensivos si aquélla se deteriora.

Así mismo deben de mantenerse las constantes hematólogicas con las correspondientes perfusiones:

- Hipoglucemia: suero glucosado al 25%-50%, con dosis inicial de 0,5-1 g/kg, para continuar con una perfusión de suero glucosado al 10%-15%.
- Tratamiento del desequilibrio ácido-base. La acidosis metabólica se corrige administrando bicarbonato sódico a razón de:  $n^{\circ}$  de c.c. de bicarbonato molar = exceso de bases x kg de peso x 0,33.
- Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, vigilando en su caso, la posible presencia de una hiponatremia que puede indicar una secreción inadecuada de hormona antidiurética (hecho frecuente en las encefalitis, como también en las meningitis y al que ya se ha hecho referencia).

*Tratamiento de la hipertensión endocraneal*, que suele relacionarse con edema cerebral (también con hemorragias, trastornos de la circulación licuoral) y se trata, además de con restricción hídrica, con soluciones hipertónicas como el manitol al 20%, tal como se comentó a propósito de las meningitis. Los corticoides, en especial la dexametasona, se han usado en el tratamiento del edema cerebral, sobre todo por trauma o tumor y también se han empleado cuando es de

origen infeccioso, aunque no existen estudios controlados que confirmen su eficacia en las encefalitis.

*Tratamiento de la hipertermia*: antitérmicos vía rectal o aplicación de paños fríos.

*Prevención o tratamiento de las crisis convulsivas*, como se ha comentado a propósito de las meningitis.

*Fisioterapia*. Es importante que su comienzo sea precoz, por el riesgo de tromboflebitis y contracturas en un paciente inmóvil; es de particular interés la fisioterapia respiratoria, sobre todo si el paciente está inconsciente o el reflejo de la tos está deprimido. Así mismo, los pacientes en coma deben de ser cambiados de postura con frecuencia, para reducir el riesgo de úlceras y escaras.

## 2. Tratamiento específico

Para las encefalitis postinfecciosas no existe un tratamiento específico eficaz; aunque algunos estudios<sup>(50)</sup> no han demostrado la utilidad de los corticoides, a veces son el único tratamiento empírico de que dispone el clínico; además en caso de encefalitis postinfecciosa con lesiones multifocales de la sustancia blanca, se ha descrito una buena respuesta al tratamiento corticoideo, administrándose prednisona a dosis de 1-5 mg/kg/día, durante un mes<sup>(39)</sup>; con otras medidas (interferon, gammaglobulinas a dosis altas, anticuerpos monoclonales antilinfocitarios, inmunosupresores) no se

dispone de suficiente experiencia y no se emplean en la práctica.

De las encefalitis primitivas, en la *herpética* el aciclovir (acicloguanosina) es en la actualidad el medicamento de elección. Se emplea a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas, por vía endovenosa, durante al menos 14 días, aunque en ocasiones la duración del tratamiento debe de ser más prolongada para evitar recidivas; su mecanismo de actuación es doble: a) inhibición competitiva de la ADN-polimerasa vírica; b) incorporación al ADN de replicación vírico, con lo que interrumpe la formación de la cadena de ADN. El paso previo para activar la molécula de aciclovir es su fosforilización por una enzima específica del VHS, la timidinaquinasa; por ello el fármaco es inactivo en células no infectadas y muy activo en las infectadas por VHS, inhibiendo sólo a los virus en estado activo de replicación y no siendo útil frente a virus latentes. Su uso no impide el diagnóstico serológico de la encefalitis herpética. En casos de resistencia al aciclovir deben ensayarse otros agentes antivirales como el foscarnet, valaciclovir o foscarnet.

### 3. Prevención

La vacunación puede ser útil para prevenir algunas encefalitis como la sarampionosa (40 casos/millón de sarampión frente a 1,1/millón de dosis vacunales), la urliana o la relacionada con la rabia; para la herpética no se dispone en la actualidad de una vacuna.

En las figuras 1 y 2 se esquematiza la conducta diagnóstica y terapéutica ante una meningitis purulenta y una encefalitis vírica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Morant A, Díez J, Gimeno C, de la Muela N, Pereiró I, Brines J, en nombre del Grupo de Estudio de Enfermedades Invasoras. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. *Rev Neurol* 1998;**26**:34-37.
- Libro Blanco sobre la Meningitis Bacteriana en la Infancia. Situación actual en España: Epidemiología y Prevención. 1994.
- Casado Flores J, García Teresa M<sup>a</sup>, Cambra F, Pilar Orive J, Teja JL, Rodríguez Núñez A, et al. Estudio prospectivo multicéntrico de la meningitis bacteriana grave pediátrica. *An Esp Pediatr* 1997;**47**:466-472.
- Rennick G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Br Med J* 1993;**306**:953-955.
- Cid Fernández E. Marcadores bioquímicos de daño neuronal a nivel del líquido cefalorraquídeo en meningitis, convulsiones febriles y sepsis en la edad pediátrica. Tesis doctoral. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 1999.
- Moosa AA, Quortum HA, Ibrahim MD. Diagnóstico rápido de la meningitis bacteriana con tiras reactivas. *Lancet (ed esp)* 1995;**27**(4): 253-254.
- Noris García E, Dorta Contreras AJ, Escobar Pérez X, González Hernández M. Haptoglobina en líquido cefalorraquídeo como marcador de procesos infecciosos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 1999;**29**:117-120.
- Ichihama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology* 1996;**46**:837-838.
- Boyer P. Proposition d'une score clinique et biologique pour un diagnostic étiologique précoce des meningitis de l'enfant. Thèse. Lyon: Université Claude-Bernard; 1979.
- Ramos Lizana J, Vázquez López M, de Cea Crespo JM, Zanotta Alfieri R, González Vergaz A, Carrasco Marina LL, et al. Score para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral. *An Esp Pediatr* 1996;**44**:35-39.
- Madrigal Díez V, Alonso Palacio J. Meningitis bacterianas. *Bol Pediatr* 1988;Supl 1:133-136.
- Lebel MH, McCracken GH jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989;**83**:161-167.
- Moltó JM, Gómez J, Parra A, Alias EJ, Barreiros AF, Valdés M. Bases del uso razonado de antibióticos en las infecciones del sistema nervioso central. *Farmacoterapia* 1993;**10**:268-275.
- Hernández R, Juan J, Collar JJ, Brines J, Asensi F, Codoñer P, et al. Controversias sobre el tratamiento de las meningitis bacterianas. *An Esp Pediatr* 1998;**120**:234-240.
- Wubbel L, McCracken GH jr. Tratamiento de la meningitis bacteriana: 1998. *Pediatrics Review (esp)* 1998;**19**:78-84.
- Crespo M, Coto GD, Rey C, Fernández Castro A. Meningitis bacteriana en el niño: tratamiento. *An Esp Pediatr* 1995;**71**:192-198.
- Quiles Durá JL, Rico Urios C, Climent Forner E, Fuentes Campos E, Royo García G, Vargas Torcal F. *Neisseria meningitidis* con moderada sensibilidad frente a penicilina y ampicilina. *An Esp Pediatr* 1997;**46**:325-327.
- Quiles Durá JL. Tratamiento de elección en las meningitis por *Neisseria meningitidis*. *An Esp Pediatr* 1998;**49**:210.
- Bastida Izaguirre M, Arto MJ, Iturbe R. Tratamiento de elección en las meningitis por *Neisseria meningitidis*. *An Esp Pediatr* 1998;**49**:209.
- Paris M, Ramilo O, McCracken jr GH. Management of meningitis

- caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2171-2175.
21. González de la Rosa JB, Ansó Oliván S, Merino JM, Alvarez Martín T, Sánchez Martín J. Tratamiento de las meningitis agudas bacterianas (excluido el periodo neonatal). *Bol Pediatr* 1999;**39**:20-27.
  22. Gómez J, Campillo M, Regojo M, Baños V, Palazón D, Martínez Pérez M, et al. Antimicrobianos y sistema nervioso central. *Farmacoterapia* 1990;**7**:188-194.
  23. Committee on Infectious Diseases. Bacterial meningitis treatment. *Pediatrics* 1988;**81**:904-907.
  24. Casado Flores J. Estado actual del tratamiento y profilaxis de la meningitis bacteriana en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1989;**45**:58-64.
  25. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:2-9.
  26. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Dexamethaxone therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1990;**86**:130-133.
  27. Tureen JH, Stella FB, Clyman RI, Mauray F, Sande MA. Effect of the indomethacin on brain water content, cerebrospinal fluid white blood cell response and prostaglandin E2 levels in cerebrospinal fluid in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:1151-1153.
  28. Yagupsky P, Ashkenazi S, Block C. Meningococcosis resistentes a rifampicina causantes de enfermedad invasiva y fracaso de la quimioprofilaxis. *Lancet (ed esp)* 1993;**23**:189.
  29. Kristiansen BE, Knapskog AB. Secondary prevention of meningococcal disease. *Br Med J* 1996;**312**:591-592.
  30. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996;**74**:407-411.
  31. González de la Rosa JB, Ansó Oliván S, Merino JM, Alvarez Martín T, Sánchez Martín J. Profilaxis de las meningitis agudas bacterianas (excluido el periodo neonatal). *Bol Pediatr* 1999;**39**:13-19.
  32. Steinhoff MC. Desarrollo y utilización de las vacunas contra neumococos y *Haemophilus*. *Lancet* 1993;**342**:630-631.
  33. Delgado A. Infección neumocócica sistémica. En: Delgado A (ed.). *Pediatría Clínica*. Vol 6. Bilbao: 1995. p. 47-67.
  34. Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1992;**121**:355-362.
  35. Rantala H, Uhari M. Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:426-430.
  36. Beghi E, Nicolasi A, Kurland LT, Mulder DW, Hause WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted county, Minnesota, 1950-1981: Epidemiology. *Ann Neurol* 1984;**16**:283-294.
  37. Taber LH. Encephalitis. En: Fishman MA (ed). *Pediatric Neurology*. Grune Stratton, Inc. Orlando: Harcourt Brace Janovich Publishers; 1986. p. 173-202.
  38. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;**337**:189-192.
  39. Bouguerra L. Encéphalites aiguës de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1996;**3**:267-273.
  40. Koelfen W, Freund M, Guckel F, Rohr H, Schultze C. MRI of encephalitis in children: comparison of CT and MRI in the acute stage with long-term follow-up. *Neuroradiology* 1996;**38**:73-79.
  41. Kimura S, Nezu A, Ohtsuki N, Kobayashi T, Osaka H, Uehara S. Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain Dev* 1996;**18**:461-465.
  42. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990;**323**:242-250.
  43. Arroyo HA, Bologna R. Encefalitis viral. *Rev Neurol* 1997;**25**:912-919.
  44. Klein SK, Hom DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of shorter-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol* 1994;**11**:308-312.
  45. Marton R, Gotlieb-Steimatsky T, Klein C, Arlazorofy A. Acute herpes simplex encephalitis: clinical assessment and prognostic data. *Acta Neurol Scand* 1996;**93**:149-155.
  46. Sivertsen B, Christensen PB. Acute encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1996;**93**:156-159.
  47. Launes J, Sirén J, Valanne L et al. Unilateral hyperperfusion in brain-perfusion SPECT predicts poor prognosis in acute encephalitis. *Neurology* 1997;**48**:1347-1351.
  48. Palencia R. Encefalitis agudas en la infancia. *Bol Pediatr* 1988;supl 1:117-121.
  49. Palencia R. Infecciones neurológicas en Pediatría. Universidad de Valladolid. 1992;93-102.
  50. Sluzewski W, Ponsot G. Encéphalites aiguës. En: Arthuis M, Ponsot G, Pinsard N (eds). *Neurologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion; 1990. p. 270-281.