

Meningoencefalitis: etiología infecciosa en pacientes pediátricos de un hospital de referencia

Juan C. Lona-Reyes*, Ana L. Valdez-Núñez, Araceli Cordero-Zamora, Alejandro Rea-Rosas, Elba P. Ascencio-Esparza y Luis G. Orozco-Alatorre

Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Introducción: Las causas de meningoencefalitis, meningitis o encefalitis pueden ser infecciosas o no infecciosas. Para el diagnóstico microbiológico se requieren cultivos y pruebas moleculares. El objetivo del estudio fue describir las causas infecciosas de meningoencefalitis y su presentación clínica. **Métodos:** Estudio transversal realizado en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Se incluyeron pacientes mayores de 28 días de vida con síndrome de meningitis, encefalitis o meningoencefalitis. Se identificó la etiología infecciosa mediante cultivos, tinciones de Gram y pruebas moleculares de líquido cefalorraquídeo. Se compararon las características de pacientes con y sin diagnóstico etiológico. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 50 pacientes con meningoencefalitis ($n = 25$), meningitis ($n = 19$) o encefalitis ($n = 6$). La mediana de edad fue de un año y el 62% de los pacientes fueron de sexo masculino. Se realizó diagnóstico etiológico infeccioso en el 42%: el 65.2% ($n = 15$) se debió a virus y el 34.8% ($n = 8$) a bacterias. En los pacientes con diagnóstico etiológico, se presentó un mayor número de leucocitos en líquido cefalorraquídeo (92 leu/mm³ vs. 12 leu/mm³, $p = 0.001$). Fue más frecuente el antecedente de gastroenteritis (razón de momios [RM]: 3.5; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1.007-12.1; $p = 0.04$) y ante la exploración, fue más frecuente la rigidez de cuello (RM: 3.8; IC 95%: 1-15.2; $p = 0.04$). **Conclusiones:** El 42% de los pacientes con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis tuvieron diagnóstico etiológico infeccioso. La causa más frecuente fue el enterovirus.

Palabras clave: Encefalitis. Meningitis. Meningoencefalitis.

Meningoencephalitis: infectious etiology in pediatric patients at a reference hospital

Abstract

Background: The etiologies of meningoencephalitis, meningitis or encephalitis may be infectious or non-infectious. For the microbiological diagnosis it is necessary to perform cultures and molecular tests. The objective of this study was to describe the infectious causes of meningoencephalitis and their clinical presentation. **Methods:** Cross-sectional study performed at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Patients older than 28 days of life with meningitis, encephalitis or meningoencephalitis syndrome were included in the study. Infectious etiology was identified through cultures, Gram stains, and molecular tests of cerebrospinal fluid. The characteristics of patients with and without etiological diagnosis were compared. **Results:** Fifty patients with meningoencephalitis ($n = 25$), meningitis ($n = 19$) or encephalitis ($n = 6$) were included in the study. The mean age was one year and 62% were male. An infectious etiological diagnosis was performed in 42%;

Correspondencia:

*Juan Carlos Lona-Reyes

E-mail: carloslona5@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-09-2017

Fecha de aceptación: 03-12-2017

DOI: 10.24875/BMHIM.M18000029

Disponible en internet: 10-08-2018

Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75:231-236

www.bmhim.com

1665-1146/© 2018. Hospital Infantil de México Federico Gómez, impreso por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

65.2 % ($n = 15$) were viruses and 34.8% ($n = 8$) bacteria. In patients with etiological diagnosis, a higher number of leukocytes were found in cerebrospinal fluid (92 leu/mm³ vs. 12 leu/mm³, $p = 0.001$); the history of gastroenteritis was more frequent (odds ratio [OR]: 3.5; 95% confidence interval (CI): 1.007-12.1; $p = 0.04$) and upon examination, neck stiffness was more common (OR: 3.8; 95% CI: 1-15.2; $p = 0.04$). **Conclusions:** 42 % of the patients with meningitis, encephalitis or meningoencephalitis had an infectious etiological diagnosis; the most frequent cause was enterovirus.

Key words: Encephalitis. Meningitis. Meningoencephalitis.

Introducción

La meningitis se define como la inflamación de las membranas cerebrales. Clínicamente se manifiesta con irritabilidad, rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski, mientras que la encefalitis es consecuencia de la afectación del parénquima cerebral y se manifiesta con alteraciones del estado de consciencia, crisis convulsivas, cambios del comportamiento, afasia o parálisis de nervios craneales^{1,2}. En pacientes pediátricos, ambos síndromes pueden presentarse de forma concomitante.

La etiología de la meningoencefalitis puede ser infecciosa (virus, bacterias, parásitos y hongos) o no infecciosa (enfermedades desmielinizantes, encefalitis mediada por anticuerpos o vasculitis)¹⁻³. El concepto de meningitis aséptica describe eventos de irritación meníngea en presencia de pleocitosis, con cultivos y tinciones para bacterias con resultados negativos^{3,4}.

Los signos y síntomas no permiten establecer una etiología específica⁵, por lo que la información epidemiológica, como la temporada de presentación, los antecedentes de vacunación, la exposición a artrópodos o el consumo de alimentos específicos, pueden ser sugerentes de las causas^{3,4}. Si bien las características citológicas y químicas del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden orientar el diagnóstico, es necesaria la realización de cultivos y pruebas moleculares para la confirmación de una etiología infecciosa^{3,4}.

En la población pediátrica, los enterovirus son la principal causa (85%) de meningoencefalitis infecciosa^{3,4}. De las infecciones bacterianas, el 80% son debidas a *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*; sin embargo, para los dos últimos, la ocurrencia ha disminuido significativamente después de la aplicación de vacunas conjugadas en los primeros meses de vida^{4,6}.

El objetivo de este estudio fue describir las causas infecciosas de meningoencefalitis y su presentación clínica en pacientes pediátricos de un hospital de referencia.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca

(HCGJIM) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México. La institución concede servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos. El servicio de pediatría cuenta con 226 camas censables, y el departamento de urgencias, con 15 camas.

La investigación se realizó del 23 de junio del 2014 al 3 de julio del 2015. Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos mayores de 28 días de vida con pleocitosis y signos y síntomas sugestivos de meningitis, encefalitis o meningoencefalitis. No se incluyeron pacientes con epilepsia ni con dispositivos invasivos intracraneales, como válvula de derivación ventriculoperitoneal o derivaciones externas. Se consideraron manifestaciones clínicas sugestivas de meningitis la irritabilidad, rigidez de cuello y signos de Kernig o Brudzinski; las manifestaciones de encefalitis, las alteraciones del estado de consciencia (escala de Glasgow de ≤ 12), crisis convulsivas, cambios del comportamiento, afasia, parálisis de nervios craneales o alteraciones de la marcha, la fuerza o la sensibilidad. Se definió como pleocitosis a la presencia de más de cinco leucocitos en LCR.

Las variables exploradas fueron el sexo, la edad, el peso, la talla; signos y síntomas; características citológicas y químicas del LCR y antecedentes de gastroenteritis o infección de vías respiratorias en las tres semanas previas al ingreso. La información de las variables analizadas fue obtenida del expediente clínico de los pacientes.

La obtención de LCR se realizó mediante una punción lumbar con técnica estéril. Las muestras fueron inoculadas en medios enriquecidos (BacT/ALERT PF Pediatric FAN®) y en agar sangre; se vigiló el crecimiento microbiano en sistema automatizado Bact/ALERT®3D durante 7 días. Cualquier crecimiento microbiano se consideró significativo, excepto *Staphylococcus coagulasa* negativo. En estos casos, se clasificó como evento infeccioso solo si existió anormalidad en el número de leucocitos y glucosa del estudio citoquímico del LCR. En las bacterias aisladas, se identificó género y especie con el sistema automatizado MicroScan autoSCAN-4 System®.

Simultáneamente, se realizó búsqueda de antígenos virales en LCR mediante la prueba CLART® ENTHER-PEX⁷ (reacción en cadena de la polimerasa múltiple),

que identifica ocho virus del herpes humanos y tres virus de la familia de enterovirus: herpes simple 1, herpes simple 2, herpes simple 3, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes humano 6, herpes humano 7, herpes humano 8, coxsackievirus, poliovirus y echovirus.

Para las muestras de LCR negativas a cultivos y a antígenos virales, se solicitaron pruebas moleculares para búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis* (Xpert MTB/Rif®) o pruebas serológicas (inmunoglobulina (Ig) G, IgM) para *Mycoplasma pneumoniae* en función de las manifestaciones clínicas y factores de riesgo de los pacientes.

Se estableció el diagnóstico etiológico cuando se obtuvieron resultados positivos de los cultivos, tinciones de Gram o pruebas moleculares (CLART® EN-THERPEX, Xpert MTB/Rif®) en LCR.

Análisis estadístico

De las variables cualitativas se estimaron frecuencias y porcentajes; de las variables cuantitativas se calculó la mediana y los rangos. Las variables estudiadas se compararon en pacientes con y sin diagnóstico etiológico; como pruebas de contraste de hipótesis se utilizaron la prueba de χ^2 para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para cuantitativas. El análisis se realizó en programa IBM SPSS Statistics Versión 20.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 50 pacientes. El 50% (n = 25) presentó síntomas sugestivos de meningoencefalitis; el 38% (n = 19), de meningitis; y el 12% (n = 6), de encefalitis. El 62% (n = 31) de los pacientes incluidos fueron de sexo masculino y el 38% (n = 19), femenino. La mediana de edad fue de un año (mínima 0.08, máxima 15).

El 18% (n = 9) de los pacientes habían recibido antibióticos antes de obtener el LCR para cultivo. En las tres semanas previas a su ingreso, el 66% (n = 33) presentaron infección de vías respiratorias y el 32% (n = 16), gastroenteritis.

Los signos y síntomas al momento de su hospitalización fueron los siguientes: irritabilidad, el 90% (n = 45); hiporexia, el 88% (n = 44); fiebre, el 68% (n = 34); crisis convulsivas, el 52% (n = 26); hipertensión, el 26% (n = 13); rigidez de cuello, el 24% (n = 12); alteración del estado de conciencia, el 22% (n = 11); fontanela abombada, el 12% (n = 6); signo de Kernig, el 12% (n = 6); signo de Brudzinski, el 10% (n = 5); y estado de coma, el 4% (n = 2).

Tabla 1. Microorganismos aislados en LCR de pacientes con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis

Bacterias	n	Virus	n
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	Enterovirus	6
<i>Haemophilus spp</i>	1	Herpes tipo VI	3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	Herpes tipo VII	3
<i>Brucella melitensis</i>	1	Herpes simple 1	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	Herpes tipo VIII	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	Citomegalovirus	1
Total	8	Total	15

Se realizó el diagnóstico etiológico infeccioso en el 42% (n = 21) de los pacientes. En dos de ellos se presentó más de una etiología (*Streptococcus pneumoniae* con citomegalovirus y *Streptococcus pneumoniae* con enterovirus). Se identificó una infección meningea por *Mycobacterium tuberculosis* con la prueba Xpert MTB/Rif® y una infección por *Mycoplasma pneumoniae* por la presencia de anticuerpos IgM en LCR.

De los microorganismos aislados, el 65.2% (n = 15) fueron virus y el 34.8% (n = 8), bacterias. Una de las infecciones fue de adquisición nosocomial en un paciente con acrania; el resto fueron de adquisición comunitaria.

No se observó diferencia en la frecuencia de diagnóstico etiológico infeccioso en función del sexo (p = 0.55), diagnóstico sindromático (p = 0.45), antecedente de infección respiratoria (p = 0.26) o al comparar pacientes con y sin antecedentes de haber recibido antibióticos (p = 0.56). En tres de los pacientes que recibieron antibióticos antes de las pruebas diagnósticas, se identificó etiología infecciosa (herpes tipo VIII, Enterovirus y *Brucella melitensis*). Los pacientes con antecedente de gastroenteritis mostraron mayor probabilidad de tener un diagnóstico etiológico infeccioso (razón de momios [RM]: 3.5; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1.007-12.1; p = 0.04). La [tabla 1](#) muestra los microorganismos aislados.

Al comparar pacientes con y sin diagnóstico etiológico, se observó una diferencia significativa para el número de leucocitos (92 leucocitos/mm³ vs. 12 leucocitos/mm³, p = 0.001) y el porcentaje de células polimorfonucleares (50% vs. 0%, p = 0.03). Al examinar a los pacientes con y sin infección bacteriana, se identificó diferencia en los valores de glucosa en LCR (17.5 mg/dl vs. 55 mg/dl, p = 0.03) ([Tabla 2](#)).

Al cotejar los síntomas en los pacientes con y sin diagnóstico etiológico infeccioso, se observó una diferencia

Tabla 2. Mediana de indicadores químicos y citológicos del LCR en pacientes con y sin meningitis bacteriana

Mediana de indicadores citoquímicos	Total de pacientes (n = 50)*	Con meningitis bacteriana (n = 8)*	Sin meningitis bacteriana (n = 42)*	p
Leucocitos (leu/mm ³)	18 (98)	92 (5757)	17 (86)	0.17
Polimorfonucleares (%)	9.5 (71)	56.5 (58)	5 (64)	0.06
Glucosa (mg/dl)	51.5 (24)	17.5 (52)	55 (21)	0.03**
Microproteínas (mg/d)	51.5 (145)	196 (301)	48 (100)	0.19
Deshidrogenasa láctica	24 (50)	79.5 (713)	24 (39)	0.09

*Rango intercuartil.

**p < 0.05 U de Mann-Whitney

para el signo rigidez de cuello (RM: 3.8; IC 95% 1-15.2); al comparar pacientes con y sin meningitis bacteriana, se encontró una diferencia en la ocurrencia de los signos de Kernig (RM: 7.1; IC 95%: 1-52.7) y Brudzinski (RM: 10.7; IC 95% 1.3-109). Al estimar la sensibilidad y especificidad de los signos y síntomas para predecir diagnóstico etiológico infeccioso, se observó que la hiporexia es el síntoma más sensible y los signos de irritación meníngea y rigidez de cuello, los más específicos (Tabla 3).

Al comparar la frecuencia de diagnóstico etiológico infeccioso (p = 0.35) o infecciones bacterianas (p = 0.77) en función de la edad, no se encontró diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, el 76% de los pacientes con diagnóstico infeccioso fueron mayores de tres meses; en pacientes con tres o menos meses de vida, solo un evento fue de etiología bacteriana (*Streptococcus pyogenes*).

Dos de los pacientes presentaron sintomatología crónica y antecedente de consumo de productos lácteos no pasteurizados:

- 1) Paciente masculino de 9 años de vida con síndrome de Down; manifestaciones clínicas de un mes de evolución con tos, cefalea, vómito, astenia y adinamia. Tomografía de cráneo con ventriculomegalia, por lo que se colocó una válvula de derivación del ventrículo peritoneal. Estudio citoquímico de LCR con 162 leucocitos/mm³, glucosa 38 mg/dl y microproteínas 677 mg/dl. La prueba Xpert MTB/Rif® resultó positiva a *Mycobacterium tuberculosis*.
- 2) Paciente masculino de 14 años de vida, previamente sano; manifestaciones clínicas de tres meses de evolución con fiebre, astenia y adinamia. Presentó hemiplejía izquierda y afasia, signos de Brudzinski y Kernig presentes. Estudio citoquímico de LCR con 6 leucocitos/mm³, glucosa 30 mg/dl y microproteínas 207 mg/dl. El cultivo de LCR con aislamiento de *Brucella melitensis*.

En pacientes sin diagnóstico etiológico, las manifestaciones clínicas a su ingreso fueron irritabilidad (89.7%), crisis convulsivas (51.7%) y fiebre (65.5%). El 37.9% de estos pacientes fueron menores de tres meses; el 72.4% presentaron menos de 30 leucocitos en LCR y en el 79.3% hubo predominio de células mononucleares. Seis pacientes se clasificaron como meningitis parcialmente tratada por antecedente de uso de antimicrobianos antes del cultivo de LCR y quince se catalogaron como crisis convulsivas febriles. De este grupo, el 72.4% de pacientes a su ingreso presentó síntomas respiratorios (tos, rinorrea o dificultad respiratoria) y el 20.7%, síntomas gastrointestinales (evacuaciones diarreicas, vómito o distensión abdominal).

Discusión

La presencia de fiebre, crisis convulsivas, alteraciones del comportamiento y del estado de consciencia sugieren la presencia de encefalitis infecciosa. Sin embargo, los antecedentes de episodios similares, la ausencia de fiebre o presentar acidosis o alcalosis sugieren un origen no infeccioso¹.

Curtis, et al.⁵ evaluaron la exactitud de diferentes signos y síntomas para el diagnóstico de meningitis infecciosa, y observaron que la fontanela abombada y la rigidez de nuca se manifestaron en menos del 20% de los pacientes con sospecha de la infección, pero su presencia incrementó el riesgo hasta ocho veces (fontanela abombada, razón de verosimilitud (LR): 8; IC 95%: 2.4-26, y rigidez de nuca, LR: 7; IC 95%: 3.2-19). En pacientes del HCGJIM con sospecha de infección del sistema nervioso central (SNC), la rigidez de nuca y los signos de Kernig y Brudzinski fueron los más específicos para predecir una etiología infecciosa. Sin embargo, su valor predictor positivo fue ≤ 80%.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores de predicción de signos y síntomas para diagnóstico etiológico infeccioso en pacientes con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis

Signo o síntoma	Sensibilidad	Especificidad	Valores de predicción	
			Positivo	Negativo
			% (IC 95%)	
Irritabilidad	90.5 (71-97.3)	10.3 (3.6-26.4)	42.2 (29-88.2)	60 (23 0.1- 88.2)
Hiporexia	95.2 (77.3-99.1)	17.2 (7.6-34.5)	45.4 (31.7-59.9)	83.3 (43.6-96.9)
Fiebre	71.4 (50-86.1)	34.5 (19.9-52.6)	44.1 (28.8-60.5)	62.5 (38.6-81.2)
Crisis convulsivas	52.4 (32.3-71.6)	48.3 (31.4-65.6)	42.3 (25.5-61)	58.3 (38.8-75.5)
Hipertonía	28.6 (13.8-50)	75.8 (57.9-87.8)	46.1 (23.2-70.8)	59.4 (43.5-73.6)
Rigidez de nuca	38.1 (20.7-59.1)	86.2 (69.4-94.5)	66.7 (39-86.2)	65.8 (49.9-78.8)
Glasgow ≤ 12	19 (7.7-40)	75.9 (57.9-87.8)	36.4 (15.2-64.6)	56.4 (40.9-70.7)
Fontanela abombada	50 (18.8-81.2)	72.3 (43.4-90.2)	50 (18.8-81.2)	72.3 (43.4-90.2)
Signo Kernig	19 (7.7-40)	93.1 (78-98.1)	66.7 (30-90.3)	61.4 (46.6-74.3)
Signo Brudzinski	19 (7.7-40)	96.5 (82.8-99.4)	80 (37.5-96.4)	62.2 (47.6-74.9)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Antes de la utilización de cultivos celulares, solo el 25% de las meningitis asépticas contaban con diagnóstico etiológico. Actualmente, con las pruebas serológicas, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y los cultivos, los agentes microbianos se pueden identificar hasta en el 70%^{2,3}. En este estudio, en el 42% de los pacientes se identificó algún microorganismo: en el 65.2% (n = 15) fueron virus y en el 34.8% (n = 8), bacterias. Los más frecuentemente identificados fueron enterovirus.

Los herpesvirus humanos 6 (VHH 6) y 7 (VHH 7) son β -herpesvirus asociados con enfermedad exantemática de la infancia, pero también se han relacionado con crisis convulsivas febriles⁸. Yavarian, et al.⁹ identificaron VHH 6 en LCR del 8.8% de lactantes con encefalitis, independientemente de haber presentado o no manifestaciones dermatológicas. En pacientes del HCGJIM, el 26.1% de los eventos de encefalitis o meningitis se atribuyeron al VHH 6 y 7. Debido a que no se realizaron pruebas serológicas, no fue posible definir si las infecciones fueron primarias o por reactivación de infecciones latentes¹⁰.

Koskiniemi, et al.¹¹ evaluaron la epidemiología de encefalitis en niños después de la implementación de programas de vacunación contra el virus del sarampión, rubéola y parotiditis. En el 63% de los eventos se identificó un agente causal, y observaron que hubo un cambio importante de los agentes etiológicos, siendo los más prevalentes el virus de la varicela (22%), virus respiratorios (20%) y enterovirus (19%). En el presente estudio no se realizaron pruebas diagnósticas para el

virus del sarampión, rubéola o parotiditis por no considerar esta hipótesis, ya que el 96.1% de los pacientes mayores de un año recibieron la vacuna triple viral. En el país, se reporta una cobertura del programa nacional de vacunación para la triple viral del 87%¹².

Los factores ambientales, demográficos y antecedentes de vacunación influyen en la epidemiología de las infecciones del SNC¹³⁻¹⁵. Jain, et al.¹⁶ identificaron la etiología infecciosa en el 60.5% (n = 632) de pacientes pediátricos con síndrome de encefalitis aguda. Las causas más frecuentes fueron el virus de la encefalitis japonesa (16.2%), virus del dengue (10.8%), virus del herpes simple (9.3%) y virus de la parotiditis (8.7%). Los dos primeros mostraron predominio en los meses de julio a noviembre, y las infecciones por el virus de la parotiditis se presentaron principalmente en pacientes sin antecedentes de vacunación. En la región occidente del mismo estado, Beig, et al.¹⁴ describieron al enterovirus como principal causa de la encefalitis (42.1%).

En México, del 2000 al 2011, la incidencia de infección por el virus del dengue ha incrementado de 1.72 a 14.1 eventos/100,000 habitantes, predominando la infección en la región de la costa y en jóvenes de 10 a 20 años¹⁷. Debido al aumento de la incidencia, es razonable considerar como una probable etiología de encefalitis al virus del dengue. En este estudio, ningún paciente fue investigado para esta etiología.

El desconocimiento en la epidemiología de las infecciones transmitidas por vector favorece el subdiagnóstico.

El virus del oeste del Nilo ha emergido como la causa más frecuente de meningoencefalitis epidémica en los EE.UU., y la infección se ha expandido a países del Caribe, Canadá y México¹⁸. Es posible que, en pacientes con meningoencefalitis sin diagnóstico etiológico, la causa sea arbovirus.

La meningitis crónica puede manifestarse con síntomas inespecíficos como cefalea, náuseas, vómito, alteración del estado de consciencia o cambios en la memoria. En estos eventos, la presencia de hipoglucorraquia es sugestiva de infección fúngica o por *Mycobacterium* sp.¹⁹ Dos pacientes de este estudio presentaron sintomatología crónica y antecedentes de consumo de productos no pasteurizados. Las bacterias aisladas en estos pacientes fueron *Brucella melitensis* y *Mycobacterium tuberculosis*.

El estándar de oro para el diagnóstico de infecciones del SNC de origen bacteriano es el cultivo de LCR, pero en eventos de meningoencefalitis aséptica o meningitis parcialmente tratada, el uso de técnicas moleculares permite realizar diagnósticos etiológicos hasta en el 70% de los eventos, favoreciendo un uso racional de antibióticos y la disminución de los días de estancia hospitalaria. La complejidad de estas pruebas y su costo las hacen poco asequibles^{20,21}, sin embargo, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa múltiples han facilitado su uso⁷.

Las limitantes de este estudio fueron el tamaño de la muestra y no haber realizado una búsqueda exhaustiva de causas infecciosas en los pacientes sin diagnóstico etiológico. No se solicitaron pruebas para arbovirus (virus del dengue o el virus del oeste del Nilo) ni para virus del sarampión, parotiditis, rubeola o virus respiratorios. Las pruebas para *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycoplasma pneumoniae* solamente se realizaron en pacientes con cultivos negativos y manifestaciones clínicas sugestivas. Además, el 18% de los pacientes habían recibido antibióticos antes del estudio, lo cual podría causar resultados falsos negativos del cultivo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children—Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect*. 2012;64:449-77.
2. Romero J. Aseptic and Viral Meningitis. En: Long S, Pickering L, Prober C, editores. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2012. pp. 292-7.
3. Tunkel A, Beek D, Scheld W. Acute Meningitis. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2010. pp. 1189-229.
4. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. *Medicine*. 2009;37:574-8.
5. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010;126:952-60.
6. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016-25.
7. Leveque N, Van Haecke A, Renois F, Boutolleau D, Talmud D, Andreoletti L. Rapid virological diagnosis of central nervous system infections by use of a multiplex reverse transcription-PCR DNA microarray. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3874-9.
8. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Hamidullah A, Benn EK, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012;53:1481-8.
9. Yavarian J, Gavvami N, Mamishi S. Detection of human herpesvirus 6 in cerebrospinal fluid of children with possible encephalitis. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7:e11821.
10. Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN, Donaldson C, MacGregor D, Banwell B, et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics*. 2014;133:e1541-7.
11. Koskineniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Mutttilainen M, Herrgård E, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr*. 1997;156:541-5.
12. Díaz-Ortega JL, Ferreira-Guerrero E, Trejo-Valdivia B, Téllez-Rojo MM, Ferreyra-Reyes L, Hernández-Serrato M, et al. Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación. *Salud Publica Mex*. 2013;55:S289-99.
13. Le VT, Phan TQ, Do QH, Nguyen BH, Lam QB, Bach V, et al. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e854.
14. Beig FK, Malik A, Rizvi M, Acharya D, Khare S. Etiology and clinico-epidemiological profile of acute viral encephalitis in children of western Uttar Pradesh, India. *Int J Infect Dis*. 2010;14:141-6.
15. Kolshi H, Ford-Jones EL, Richardson S, Petric M, Nelson S, Jamieson F, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis*. 1998;26:398-409.
16. Jain P, Jain A, Kumar A, Prakash S, Khan DN, Singh KP, et al. Epidemiology and etiology of acute encephalitis syndrome in North India. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67:197-203.
17. Dantés HG, Farfán-Ale JA, Sarti E. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3158.
18. Debiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:264-75.
19. Bennett JE. Chronic Meningitis. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2010. pp. 1237-41.
20. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al. Etiologic diagnosis in meningitis and encephalitis molecular biology techniques. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87:24-30.
21. Florén-Zabala L, Chamizo-López FJ, Eisman-Maraver A, Pérez-González C, de Ory-Marchón F, Trallero-Maso G, et al. Aseptic meningitis in an adult population. Etiology and utility of molecular techniques in the clinical management of patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:361-6.