

FACULTAD DE MEDICINA
GRADO EN MEDICINA



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

ENCEFALITIS GRAVES. REVISIÓN DE LA
LITERATURA Y EXPERIENCIAS EN LA VCI
DEL CAV DE SALAMANCA

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTORA: MAFALDA MERCEDES LERCHUNDI GARCÍA

TUTORA: SANDRA MARÍA INÉS REVUELTA

COTUTOR: JAVIER ROBLEDO GONZÁLEZ

Mayo 2025, Salamanca

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
LISTA ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Definición	10
1.2. Epidemiología.....	10
1.3.Fisiopatología	10
1.4.Diagnóstico	11
1.5. Tratamiento.....	15
1.6. Implicaciones pronósticas en el paciente.....	16
2. JUSTIFICACIÓN.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5. RESULTADOS	21
5.1. Epidemiología.....	21
5.2. Encefalitis autoinmunes.....	22
5.3. Encefalitis por VHS.....	24
5.4. Factores pronósticos	26
6. DISCUSIÓN.....	28
7. CONCLUSIONES.....	30
8. BIBLIOGRAFÍA	31

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi aita, ama, Sofía y familiares, por luchar por mis sueños como si fueran los suyos, a mis compañeros que fueron mi mayor apoyo durante estos seis años y convirtieron Salamanca en mi casa y aquellos que estando lejos parecían estar cerca.

A mis tutores por hacer posible este trabajo y enseñarme lo bonita que es la medicina.

LISTA ABREVIATURAS

CAU: Complejo Asistencial universitario

CSF: Líquido Cefalorraquídeo (por sus siglas en inglés, Cerebrospinal Fluid)

EEG: Electroencefalograma

FLAIR: Recuperación de la Inversión Atenuada de Fluido (por sus siglas en inglés, Fluid-Attenuated Inversion Recovery)

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico (por sus siglas en inglés, Gamma-Aminobutyric Acid)

GAD: Enzima Glutamato Descarboxilasa (por sus siglas en inglés, Glutamic Acid Decarboxylase)

HSV: *Herpes Simplex Virus*

ICU: Unidad de Cuidados Intensivos (por sus siglas en inglés, Intensive Care Unit)

IL: Interleucina

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LGI 1: Proteína 1 Inactivada del Glioma Rica en Leucina (por sus siglas en inglés Leucine-Rich Glioma Inactivated 1)

MRI: Resonancia Magnética (por sus siglas en inglés, Magnetic Resonance Imaging)

mRS: Escala Rankin modificada (por sus siglas en inglés, modified Rankin Scale)

NMDAR: Anti-Receptor de N-metil-D-Aspartato (por sus siglas en inglés, N-Methyl-D-Aspartate Receptor)

PCR: Reacción en Cadena Polimerasa (por sus siglas en inglés, Polymerase Chain Reaction)

RM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía Computarizada

TNF: Factor de Necrosis Tisular (por sus siglas en inglés, Tumor Necrosis Factor)

UCI: Unidad Cuidados Intensivos

VHS: Virus Herpes Simple

RESUMEN

Introducción: La encefalitis es una patología grave caracterizada por la inflamación del parénquima cerebral. La etiología más frecuente es el VHS seguido de la encefalitis por anti-NMDAR, aunque una parte significativa sigue siendo de etiología desconocida. Hasta el 50% de los pacientes precisan de tratamiento de soporte en la UCI por las complicaciones secundarias a la inflamación persistente. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica junto a la realización de pruebas complementarias como EEG, PCR del LCR y RM.

Justificación: Con el objetivo de reducir la elevada mortalidad y el consumo de recursos hospitalarios, es fundamental optimizarlos haciendo un enfoque protocolizado y multidisciplinar de estos pacientes.

Objetivos: analizar las etiologías más frecuentes de encefalitis que precisan de terapias intensivas, evaluando el impacto del tratamiento e ingreso precoz en el pronóstico funcional, junto a la actualización de la clínica y tratamientos actuales.

Material y métodos: se realizó una revisión bibliográfica centrada en las encefalitis graves de pacientes adultos que precisaron ingreso en UCI, utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Cochrane y Embase. Se seleccionaron los estudios publicados entre 2014 y 2024 que incluían datos diagnósticos, tratamiento y pronóstico. Se despreciaron los artículos sobre encefalitis pediátricas, estudios con un tamaño muestral pequeño o aquellos sin acceso completo al texto. Los datos extraídos incluyeron algoritmos diagnósticos, epidemiología, estrategias terapéuticas y resultados funcionales.

Resultados: Las encefalitis autoinmunes presentan un desafío por la clínica neuropsiquiátrica inespecífica y su relación con tumores ocultos. El uso de rituximab e inmunoglobulinas intravenosas ha demostrado una menor tasa de recaídas y mortalidad, siendo de utilidad también el tratamiento de los tumores en caso de diagnosticarlos. En las encefalitis víricas, el tratamiento precoz con aciclovir ha aumentado la supervivencia global y mejorado los resultados funcionales a largo plazo. Los factores pronósticos comunes en ambas etiologías fueron la edad avanzada, inmunosupresión, retraso de ingreso en UCI, Glasgow ≤ 3 , hemiparesia/hemiplejía y fallo cardiaco o respiratorio,

siendo el tratamiento precoz un factor protector en ambos casos. Las complicaciones que precisaron de cuidados intensivos fueron las complicaciones sistémicas, el edema cerebral y convulsiones principalmente.

Discusión: En nuestro centro en el periodo comprendido entre 2022 y 2025, se registraron 19 casos de encefalitis que precisaron ingreso en la UCI. La etiología más frecuente fue la infecciosa (n=16). Las autoinmunes (n=3), se diagnosticaron en mujeres con una edad media de 40 años, tuvieron una estancia media de 115 días y se trataron con inmunoterapia. El resultado funcional fue mejor en aquellos tratados precozmente y en las mujeres con evidencia de tumor subyacente.

Conclusión: La encefalitis es una enfermedad grave que precisa de ingresos prolongados. La causa más común sigue siendo el VHS pese al aumento de casos autoinmunes. Estos casos exigen un alto grado de sospecha para su diagnóstico además de pruebas complementarias para su detección temprana. Los factores pronósticos con peor resultado son la edad avanzada, inmunosupresión y retraso en el inicio del tratamiento. Las terapias combinadas y tempranas tienen un factor protector.

ABSTRACT

Introduction: Encephalitis is a severe pathology characterized by inflammation of the brain parenchyma. The most common etiology is HSV, followed by anti-NMDAR encephalitis, although a significant proportion remains of unknown etiology. Up to 50% of patients require supportive treatment in the ICU due to complications secondary to persistent inflammation. The diagnosis is based on a high clinical suspicion along with complementary tests such as EEG, CSF PCR, and MRI.

Justification: To reduce the high mortality rate and hospital resource consumption, it is essential to optimize these resources through a protocolized and multidisciplinary approach to these patients.

Objectives: To analyze the most common etiologies of encephalitis requiring intensive therapies, evaluating the impact of early treatment and admission on functional prognosis, along with updating current clinical practices and treatments.

Materials and Methods: A bibliographic review was conducted focusing on severe encephalitis in adult patients requiring ICU admission, using the following databases: PubMed, Scopus, Cochrane, and Embase. Studies published between 2014 and 2024 that included diagnostic, treatment, and prognostic data were selected. Articles on pediatric encephalitis, studies with small sample sizes, or those without full-text access were excluded. Extracted data included diagnostic algorithms, epidemiology, therapeutic strategies, and functional outcomes.

Results: Autoimmune encephalitis presents a challenge due to nonspecific neuropsychiatric symptoms and its association with occult tumors. The use of rituximab and intravenous immunoglobulins has shown a lower relapse and mortality rate, and tumor treatment has also proven beneficial when diagnosed. In viral encephalitis, the most common etiology, early treatment with acyclovir has increased overall survival and improved long-term functional outcomes. Common prognostic factors in both etiologies included advanced age, immunosuppression, delayed ICU admission, Glasgow score ≤ 3 , hemiparesis/hemiplegia, and cardiac or respiratory failure, with early treatment being a protective factor in both cases. The complications requiring intensive care were mainly systemic complications, cerebral edema, and seizures.

Discussion: At our center, between 2022 and 2025, 19 cases of encephalitis requiring ICU admission were recorded. The most frequent etiology was infectious (n=16), and autoimmune cases (n=3) were diagnosed in women with a mean age of 40 years, with an average stay of 115 days, treated with immunotherapy. Functional outcomes were better in those treated early and in women with evidence of an underlying tumor.

Conclusion: Encephalitis is a severe disease requiring prolonged hospitalizations. The most common cause remains HSV despite the increase in autoimmune cases. These cases require a high degree of suspicion for diagnosis, along with complementary tests for early detection. Poor prognostic factors include advanced age and immunosuppression, while early and combined therapies improve outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

La encefalitis es una enfermedad grave caracterizada por la inflamación del parénquima cerebral que produce síntomas neurológicos severos con una morbimortalidad elevada.

1.2. Epidemiología

Cada año se diagnostican aproximadamente 1.200 nuevos casos de encefalitis en España (1), aunque se estima que la cifra real es mayor debido al infradiagnóstico asociado a casos con sintomatología atípica. Uno de cada dos pacientes requerirá ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (2) debido a la gravedad del cuadro y necesidad de terapias avanzadas.

En nuestro entorno, las causas más comunes son la encefalitis infecciosa por *Herpes simplex virus 1* y la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti-NMDAR (2), siendo estas las principales responsables de ingresos en la unidad de cuidados intensivos. Con menor frecuencia, se identifican casos relacionados con infecciones bacterianas, parasitarias, fúngicas, exposición a tóxicos, procesos paraneoplásicos. Un porcentaje significativo permanece siendo de origen desconocido.

1.3. Fisiopatología

Frente a un estímulo nocivo o presencia de un agente infeccioso en el parénquima cerebral, se produce una respuesta neuroinflamatoria. Se activa la microglía, células inmunes presentes en el sistema nervioso central, que liberan citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6, amplificando la respuesta y reclutando más células inmunes.

La liberación de citocinas a la vez, favorece la liberación de reactantes libres de oxígeno y otros mediadores que son neurotóxicos y que exacerban el daño tisular, lesionando la barrera hematoencefálica y permitiendo el acceso de células como linfocitos T y B, que provocan edema cerebral (3).

En la encefalitis autoinmune la inflamación es secundaria a la formación de anticuerpos frente a dos tipos de antígenos neuronales (4):

- Anticuerpos contra la superficie celular: tienen una asociación variable con neoplasias sistémicas y producen alteración funcional de receptores u otras proteínas de membrana. Ejemplo: encefalitis anti-NMDAR más frecuentemente asociada a teratomas ováricos.
- Anticuerpos contra antígenos intracitoplasmáticos: asociado a inmunidad celular y tumores. Ejemplos: tipo 1 por anticuerpos anti Hu o tipo 2 por anticuerpos anti Ri.

La persistencia de la inflamación provoca daño neuronal directo y alteraciones en diversas vías neuronales, favoreciendo tanto la cronicidad como la neurodegeneración. Por lo tanto, constituye una de las dianas terapéuticas para limitar la lesión neuronal en la encefalitis.

1.4.Diagnóstico

La encefalopatía y la encefalitis son enfermedades graves que exigen un diagnóstico y tratamiento etiológico precoz (5)(6) para evitar complicaciones. La encefalopatía se manifiesta como una alteración del estado de conciencia, que puede incluir letargia, irritabilidad o cambios en la personalidad y el comportamiento. Por su parte, la encefalitis se confirma clínicamente cuando el paciente presenta al menos dos de los siguientes criterios: fiebre, convulsiones o déficit neurológico focal, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), un electroencefalograma (EEG) compatible con encefalitis o una neuroimagen con hallazgos sugestivos de neuroencefalitis.

En determinadas situaciones, es imprescindible realizar una tomografía computarizada (TC) antes de proceder a la punción lumbar. Estas incluyen casos de pacientes inmunocomprometidos, aquellos con antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central, un estado mental gravemente alterado, convulsiones o la aparición reciente de un déficit neurológico focal.

La punción lumbar es una herramienta diagnóstica clave en estos cuadros. En ella, puede observarse pleocitosis, definida como la presencia de más de 4 leucocitos por microlitro, lo que orienta al diagnóstico. En casos de encefalitis infecciosa, como la causada por el Virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) u otros patógenos, también es posible realizar un diagnóstico microbiológico directo mediante técnicas como la PCR.

Por otro lado, la Resonancia Magnética (RM) es la técnica de imagen preferida para el diagnóstico de encefalitis autoinmune, revela la presencia de edema cortical y áreas de hiperintensidad específicas en la secuencia T2 FLAIR. En la encefalitis por VHS, la RM puede mostrar hiperintensidades bilaterales, asimétricas y confluentes en la sustancia blanca en secuencia FLAIR, restricción de la difusión en la corteza cerebral y alteraciones hemorrágicas en T2. En infecciones por VHS-1, estas alteraciones suelen predominar en el sistema límbico, mientras que en VHS-2 no tienen una distribución específica.

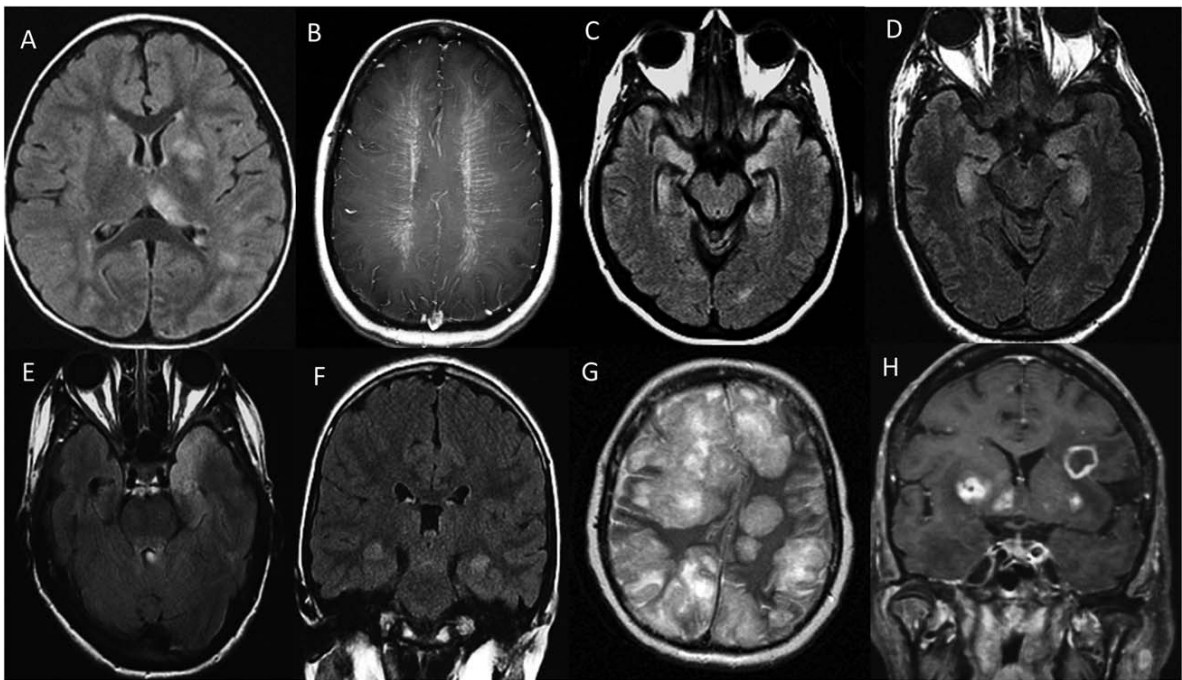


Figura 1. RM cerebral de encefalitis autoinmune (A-D) y encefalitis infecciosa (E-H)(7)

Respecto al diagnóstico de las encefalitis autoinmunes (Tabla 1), puede ser complicado por su clínica inespecífica, dado que tienen un inicio insidioso, con poca fiebre y más síntomas psiquiátricos (8) que nos obligan a hacer un diagnóstico diferencial con psicosis confusas, demencias rápidamente progresivas y epilepsias refractarias de reciente inicio. En el LCR hay menos inflamación y más bandas oligoclonales por los anticuerpos frente a antígenos intracitoplasmáticos o antígenos de superficie celular. Dependiendo de los anticuerpos, el perfil temporal varía, teniendo una evolución subaguda de semanas a meses desde el inicio de síntomas (4).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENCEFALITIS AUTOINMUNE (POSIBLE)	
Debe cumplir los 3 criterios	Perfil subagudo <3 meses de evolución Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos
	Al menos uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> - Nuevos hallazgos focales del SNC - Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua - Pleocitosis del LCR >4cels/μl - RM de cerebro sugerente de encefalitis
	Exclusión de otras causas

Tabla 1. Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune (9)

Para definir el subtipo de encefalitis autoinmune debemos confirmar la presencia de anticuerpos específicos en LCR y en plasma (10). En el caso de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR, los anticuerpos IgG anti R Glu N1 de NMDA1 serán positivos.

El electroencefalograma (EEG) desempeña un papel crucial en el diagnóstico y pronóstico de esta patología, especialmente cuando la neuroimagen es negativa. Aunque un EEG normal no excluye el diagnóstico, puede proporcionar información útil en escenarios con TC o RM sin modificaciones. La realización de un EEG-video de 20 minutos permite detectar alteraciones funcionales, complementando el abordaje diagnóstico en estos pacientes que permiten objetivar patrones característicos como el “delta brush” en las encefalitis autoinmunes por anticuerpos anti-NMDAR (Figura 2):

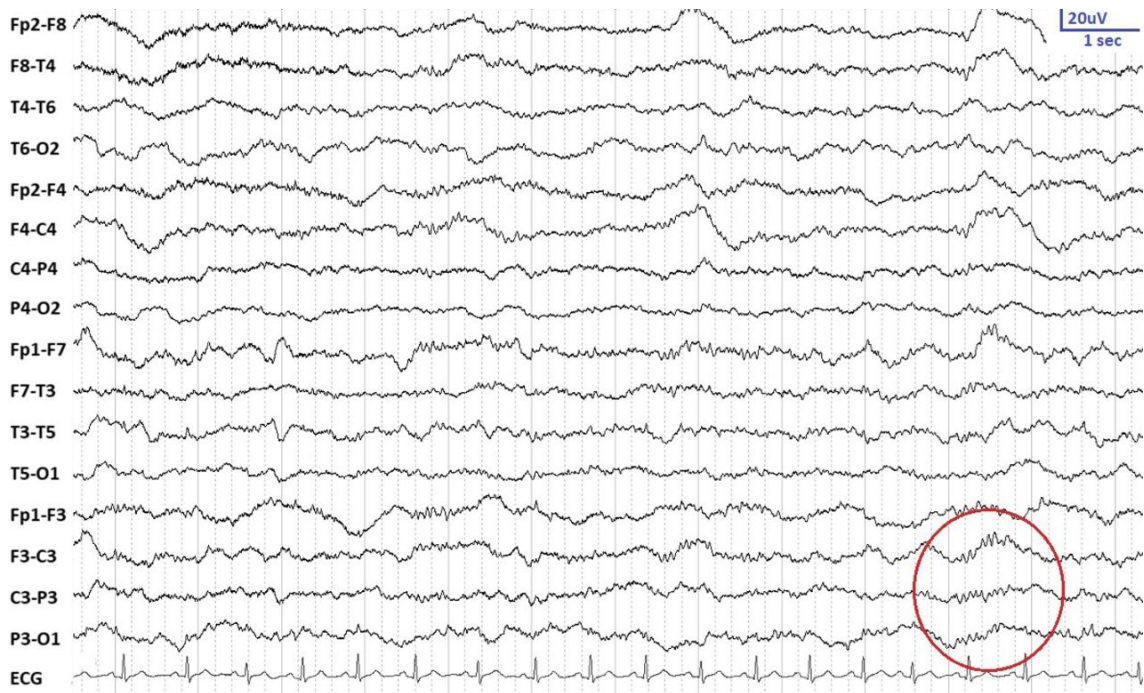


Figura 2. Patrón "delta brush" en EEG por Encefalitis Autoinmune tipo anti-NMDAR (11)

En cuanto a los criterios de inclusión de estos pacientes para tratamiento en UCI y optimizar sus resultados clínicos se incluyen:

- Deterioro neurológico significativo: pacientes con un empeoramiento neurológico que requiere monitorización intensiva y manejo especializado.
- Complicaciones médicas graves: aquellos con complicaciones como edema cerebral, aumento de la presión intracraneal o necesidad de soporte ventilatorio.
- Comorbilidades que requieren monitorización intensiva: pacientes con enfermedades preexistentes que pueden complicar el tratamiento de la encefalitis.
- Necesidad de intervenciones terapéuticas avanzadas: incluye tratamientos como trombolectomía mecánica o trombólisis intravenosa.

1.5. Tratamiento

En todos los casos de encefalitis con sospecha de etiología vírica se debe iniciar tratamiento empírico con aciclovir intravenoso (12).

Ante una encefalitis autoinmune, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor sin retrasarlo, ya que esto supone un peor pronóstico (9). Debido a la alta asociación de la encefalitis anti-NMDAR con tumores, hay que hacer una búsqueda activa y extraer las neoplasias que hayan podido desencadenar el cuadro, siguiendo esquema de la Figura 3:

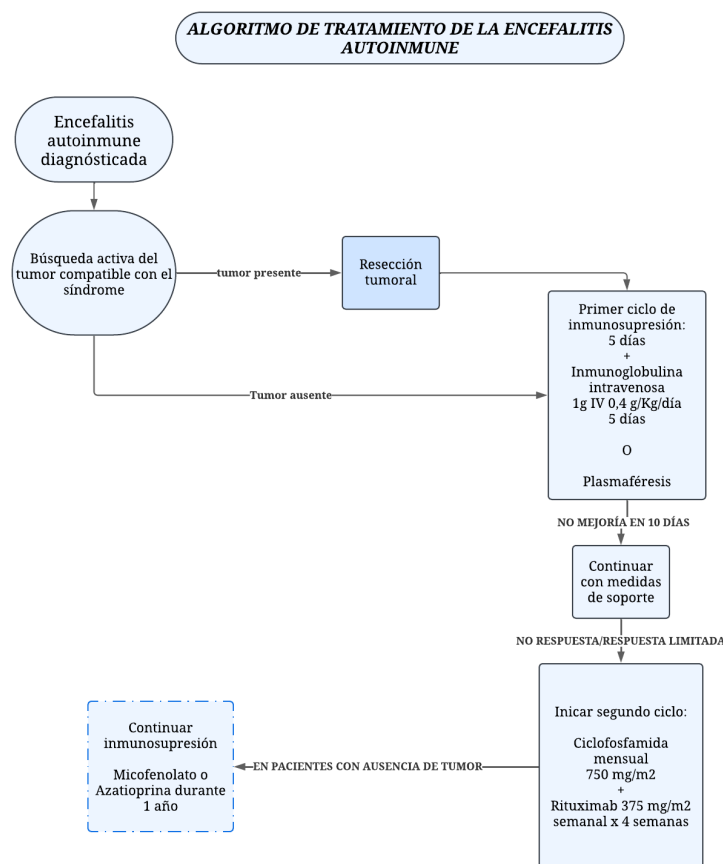


Figura 3. Algoritmo del tratamiento de las encefalitis autoinmunes (9)

En aquellos pacientes sometidos a inmunoterapia que presenten convulsiones, los inhibidores de canales de sodio como carbamazepina o lacosamida son los fármacos de elección.

Además, para estabilizar al paciente y prevenir secuelas, es necesario un tratamiento de soporte con ventilación mecánica cuando haya una disminución del nivel de conciencia

o insuficiencia respiratoria grave, soporte hemodinámico ante situaciones de shock, nutrición parenteral como soporte metabólico, monitorización y prevención de secuelas secundarias al tratamiento como las úlceras por presión, profilaxis de trombosis venosa e infecciones nosocomiales. Muchas de estas complicaciones van a requerir ingreso en la UCI, por lo que es importante realizar una atención multidisciplinar (13).

1.6. Implicaciones pronósticas en el paciente

El pronóstico de la encefalitis aguda depende de varios factores que son la edad avanzada, estado de coma, restricción a la difusión en la resonancia magnética y el inicio de tratamiento con aciclovir 1 día posterior al ingreso en pacientes con encefalitis vírica. Todos estos factores se asocian a un peor resultado funcional, definido como un valor de 3 o mayor en la escala Rankin Modificada (mRS) (14) (Tabla 2). La encefalitis autoinmune también se asocia a un peor resultado funcional, especialmente en aquellos pacientes admitidos en UCI, que presentan un patrón delta extenso en EEG o en los que no se prescribió inmunoterapia en los primeros 30 días (15)(16). El uso continuo de inmunoglobulinas intravenosas durante 6 meses o más también tiene una pronóstico negativo.

ESCALA FUNCIONAL RANKIN MODIFICADA	
0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constante.
6	Éxitus

Tabla 2. Escala Rankin modificada

2. JUSTIFICACIÓN

El manejo multidisciplinar de las encefalitis es fundamental para disminuir su elevada mortalidad y morbilidad. Dado que su presentación clínica suele ser inespecífica, es importante tener un índice de sospecha alto y no retrasar el tratamiento, que supone una mayor morbimortalidad, así como peores resultados funcionales a corto y largo plazo (5).

La mayoría de estos pacientes van a precisar de cuidados intensivos y de prolongadas estancias hospitalarias, lo que no solo supone un desafío clínico, sino también un importante impacto en el sistema sanitario por el alto consumo de recursos. Se ha objetivado un aumento en la incidencia de las encefalitis autoinmunes respecto a las víricas por lo que es necesario optimizar recursos (7).

Un enfoque protocolizado y basado en la evidencia proporciona una mejoría en la evolución de los pacientes y una menor carga asistencial. La implementación de guías clínicas y coordinación de profesionales de diferentes servicios pueden marcar una diferencia significativa en la recuperación de los pacientes y en la eficiencia de la atención sanitaria.

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión es hacer un estudio de los diferentes tipos de encefalitis más frecuentes en nuestro medio que precisan de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y de forma más específica:

- Analizar el resultado funcional dependiendo de la etiología.
- Analizar el resultado funcional a largo plazo.
- Analizar las implicaciones pronósticas del tratamiento precoz.
- Analizar las implicaciones pronósticas del ingreso precoz en UCI.
- Actualizar sobre la clínica y tratamiento de las etiologías más frecuentes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura disponible sobre las encefalitis en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), haciendo una búsqueda sistemática de estudios clínicos, revisiones previas, guías de práctica clínica y metaanálisis publicados en los últimos 10 años.

La información se ha obtenido a partir de bases de datos biomédicas de referencia, incluyendo:

- PubMed
- Scopus
- Cochrane Library
- Embase

Para la búsqueda se utilizaron combinaciones de los términos en inglés: “*encephalitis*”, “*critical care*”, “*intensive care unit*”, “*treatment*”, “*etiology*”, “*outcome*”. Se aplicaron filtros para limitar los resultados a estudios en humanos, artículos en inglés y español y publicaciones desde el año 2014 en adelante.

Se incluyeron los estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que analicen diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes adultos.
- Publicaciones en revistas indexadas y con revisión por pares.
- Investigaciones originales y revisiones sistemáticas sobre encefalitis.

Se excluyeron los siguientes:

- Estudios en pacientes pediátricos que no incluyeran datos aplicables a adultos.
- Informes con tamaño muestral muy reducido no comparable a la población general.
- Artículos sin acceso al texto completo.

Los datos extraídos incluyeron: epidemiología y tipo de encefalitis, criterios diagnósticos empleados, estrategias terapéuticas utilizadas, tiempos de inicio de tratamiento y resultados funcionales. Se realizó un análisis comparativo de la evidencia encontrada, evaluando fortalezas y limitaciones de los estudios revisados.

Dado que se trata de una revisión bibliográfica y se utilizaron bases de datos anonimizadas, no se requirió aprobación del comité ético. Las principales limitaciones de esta revisión incluyen la heterogeneidad de los estudios y posibles sesgos de publicación.

5. RESULTADOS

5.1. Epidemiología

En pacientes adultos inmunocompetentes la causa más frecuente de encefalitis que precisa de cuidados intensivos, es la encefalitis por VHS (Figuras 4 y 5), aunque se ha objetivado un aumento de diagnóstico de encefalitis autoinmune, probablemente debido a la mejora diagnóstica de antígenos específicos (4), llegando a ser más frecuentes que las encefalitis por VHS en algunas series (13,7/100.000 vs 11,6/100.000 habitantes) sin ser significación estadística (7)(17). Pese a la mejoría de técnicas diagnósticas, las encefalitis no filiadas siguen siendo frecuentes, llegando a 30-48% (2).

ETIOLOGÍA DE LAS ENCEFALITIS

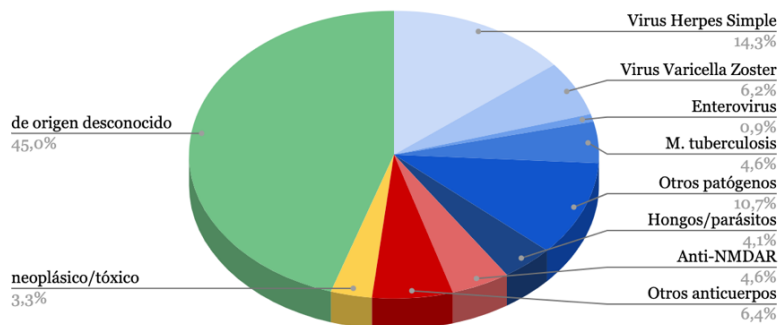


Figura 4. Etiologías más frecuentes de encefalitis en la UCI(2)

ETIOLOGÍA DE ENCEFALITIS POR GRUPOS

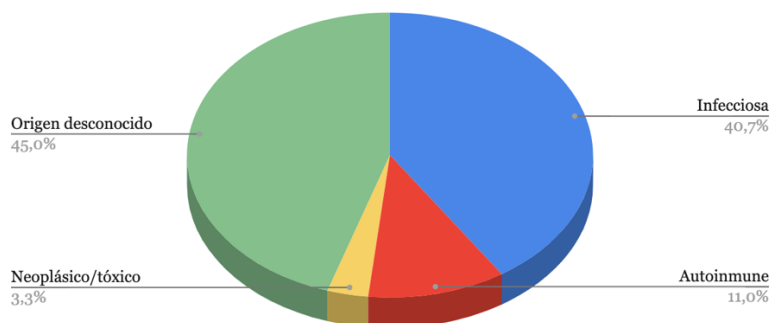


Figura 5. Etiologías más frecuentes de las encefalitis en la UCI por grupos (2)

La incidencia de encefalitis infecciosa no presenta variaciones significativas según la raza; no obstante, la de origen autoinmune muestra una mayor prevalencia en pacientes afroamericanos (7).

5.2. Encefalitis autoinmunes

Las complicaciones diagnósticas de las encefalitis autoinmunes es que no presentan un síndrome bien definido, con una clínica más larvada pudiendo simular otras patologías, como enfermedades psiquiátricas (18). La demografía y algunas comorbilidades pueden orientar al diagnóstico en algunos casos.

En el caso de la encefalitis límbica, la pérdida de memoria a corto plazo es considerado lo más distintivo de la entidad. Pacientes con encefalitis autoinmune LGI 1 no suelen presentar pleocitosis en LCR lo que orienta a encefalopatía no inflamatoria.

Respecto a la etiología, los anticuerpos más frecuentemente asociados a un tumor subyacente son los anti-Hu y anti-Ma2. Pacientes con anticuerpos anti-GAD suele darse en mujeres jóvenes (edad mediana 23 años) con predominancia de convulsiones y sin evidencia de tumores. En cambio, si estos anticuerpos se detectan en pacientes mayores de 50 años con anticuerpos anti-receptor GABA, hay mayor riesgo de que haya un tumor de pulmón no microcítico o un timoma subyacente.

La encefalitis por anticuerpo anti-NMDAR, afecta predominantemente a individuales jóvenes y más frecuentemente en mujeres a diferencia de las demás causas de encefalitis, que suelen ser más frecuentes en varones. La frecuencia de tumores ocultos depende de la edad y sexo, siendo del 73,3% mujeres (12) , siendo el más frecuente el teratoma ovárico (21,3%). En mayores de 45 años, los tumores son menos frecuentes (23%) y suelen ser carcinomas.

La gran mayoría de los pacientes con este tipo de encefalitis presenta al menos cuatro de los siguientes síntomas:

- Alteraciones cognitivo-conductuales
- Déficit de memoria
- Alteraciones del lenguaje
- Convulsiones
- Movimientos anormales
- Pérdida de conciencia
- Hipoventilación central
- Ataxia cerebelosa o hemiparesia

Es importante descartar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en LCR ante una recaída de un paciente que ha tenido una encefalitis vírica.

El rituximab, y su uso en conjunto con inmunoglobulinas intravenosas durante 6 meses ha demostrado no solo disminuir la mortalidad, sino que también ha demostrado disminuir las recaídas en este tipo de encefalitis, aunque las estrategias de tratamiento son variadas. En primera línea los tratamientos más usados fueron los corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis (Figura 6). Hasta un 31,8% de los pacientes precisó de una segunda línea de tratamiento. Un 9,7% recibió inmunoterapia de mantenimiento y 13,2% de los pacientes tuvieron una recaída.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ENCEFALITIS POR ANTI-NMDAR

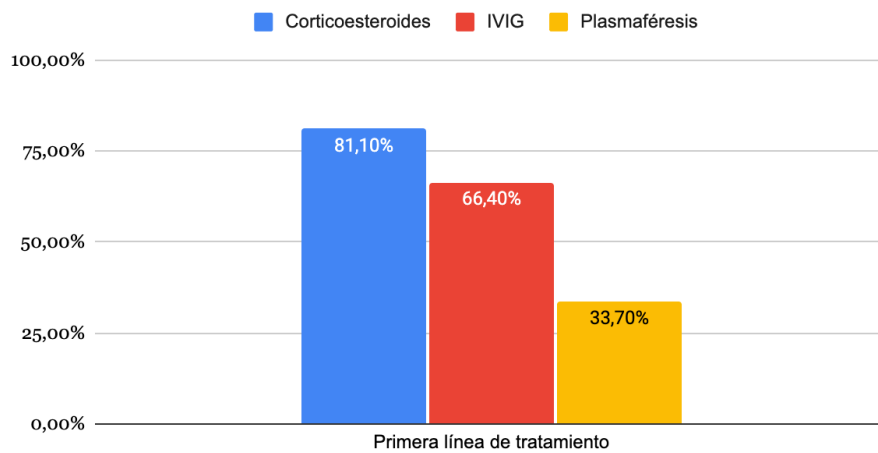


Figura 6. Tratamiento de primera línea en la encefalitis autoinmune por Ac anti-NMDAR (12)

Los resultados funcionales fueron los siguientes:

- Buen resultado funcional 71,5%
- Mal resultado funcional 22,2%
- Mortalidad 6,3%

Respecto al tratamiento se objetivó que los que tuvieron un resultado funcional bueno fueron los que recibieron una de estas tres combinaciones en primera línea:

- Plasmaféresis en monoterapia
- Corticoesteroides junto a inmunoterapia intravenosa
- Corticoesteroides junto a inmunoterapia intravenosa y plasmaféresis

Los resultados funcionales pobres fueron más frecuentes en pacientes menores a dos años o mayores de 65 años, pacientes que precisaron ingreso en UCI, patrón en cepillo delta en EEG, la falta de inmunoterapia en los 30 primeros días y el uso de inmunoglobulinas durante más de 6 meses.

5.3. Encefalitis por VHS

Dentro de las causas infecciosas, la encefalitis por VHS es la más frecuentemente identificada y dentro de los varios subtipos, predomina el subtipo 1 (Figura 7).

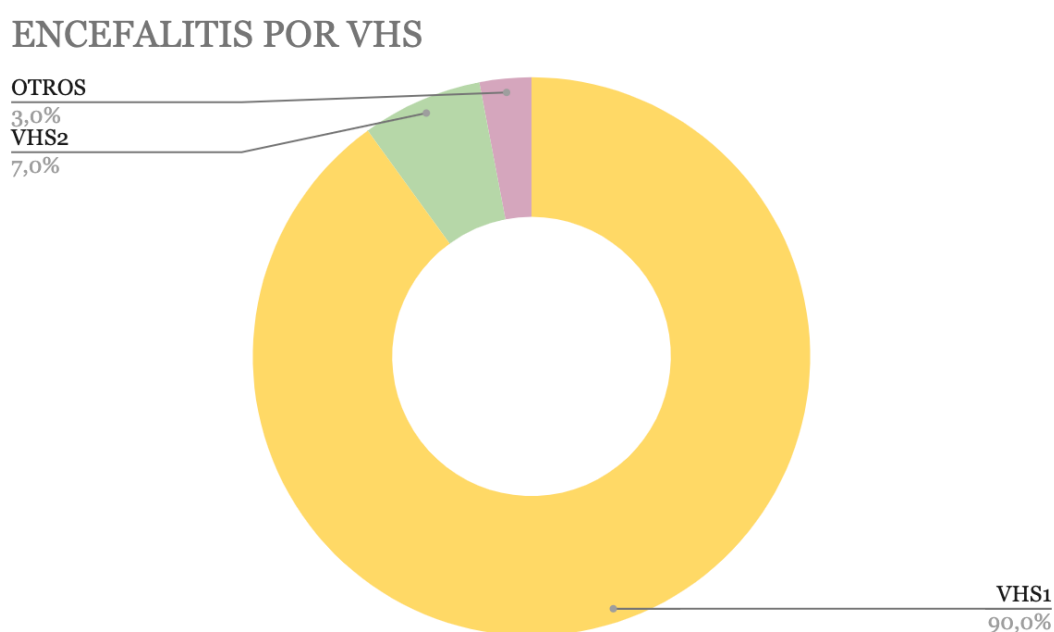


Figura 7. Epidemiología de encefalitis por VHS (14)

Previo al desarrollo de terapias antivirales como el aciclovir la mortalidad era muy elevada, llegando al 70% en el subtipo 1 y al 50% en el tipo 2 (14).

La presentación clínica que predomina es la de confusión que llega a estar presente hasta en el 91,1% de los casos. La PCR de LCR realizada en el primer día de ingreso tiene un resultado positivo del 48,8% frente a una media de 2 días en positivarse en 42,2% de los casos. Esto tiene una elevada relevancia clínica, ya que el retraso diagnóstico y el retraso del inicio del tratamiento retroviral se asocia a peor resultado funcional, siendo de forma global los siguientes factores que intervienen en el pronóstico:

- Edad avanzada
- Coma al ingreso
- Difusión restringida en RM
- Inicio de tratamiento con aciclovir posterior al primer día de ingreso

Entre los factores que retrasaban la administración de aciclovir, encontramos los siguientes:

- Espera al resultado del estudio del LCR
- LCR sin pleocitosis (<10 células/mm³)
- Abuso crónico de alcohol
- Enfermedad concomitante grave que impedía realización de pruebas de imagen.

Este es uno de los principales factores pronósticos, que puede ser fácilmente modificable y por tanto, el uso de aciclovir intravenoso de forma empírica debe ser promovido incluyéndose en guías clínicas (19).

Las secuelas derivadas de la encefalitis por VHS, hasta un 45,5% de los pacientes puede tener una epilepsia post-encefálica.

Se vieron más cambios epilépticos en el subtipo 1 que, en el 2, pero no se asociaron a resultados a largo plazo (14).

Los factores que se han asociado de forma independiente a un mal resultado funcional (mRS 3–6) en pacientes con encefalitis herpética incluyen:

- Edad avanzada
- Necesidad de ventilación mecánica
- $>38,3^{\circ}\text{C}$ en ingreso
- Lesiones RM en >3 lóbulos

Por otro lado, el ingreso directo en UCI actúa como factor protector (20). Así mismo, se recomienda mantener el tratamiento empírico con aciclovir en pacientes con un primer resultado negativo en la PCR del LCR, hasta disponer de un segundo resultado que lo confirme.

5.4. Factores pronósticos

En un estudio internacional multicéntrico (EURECA), se observó que los casos eran más frecuentes en varones (58,7%) y que las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con encefalitis eran la diabetes y la inmunosupresión. Los factores pronósticos asociados a un peor resultado funcionales fueron:

- >60 años
- Inmunosupresión
- Tiempo de ingreso a UCI desde ingreso >1 día
- Componente motor de escala Glasgow menor o igual a 3
- Hemiparesia/hemiplejía
- Fallo respiratorio
- Fallo cardíaco

Es relevante remarcar que la edad (20) y la inmunosupresión son factores no modificables dentro del logaritmo de tratamiento de las encefalitis, y que en este tipo de paciente, se pueden dar formas de presentación atípica más frecuentemente, lo que implica un retraso diagnóstico y peor pronóstico funcional.

Respecto a los factores protectores, la administración de aciclovir junto a cefalosporinas de tercera generación tuvo un mejor resultado funcional a largo plazo, independientemente de la etiología (19).

Un alto porcentaje de pacientes (64%) presentaba fiebre al ingreso y la mediana en la escala GCS de los pacientes que ingresaron en UCI era de 9, teniendo fallo cardíaco un 23% y fallo respiratorio un 16% de los pacientes.

Se objetivó un peor resultado funcional en las encefalitis autoinmunes (7), con una mayor tasa de recaída en comparación a las encefalitis por VHS y dentro de las encefalitis infecciosas, las fúngicas y parasitarias mostraron resultado inferior. De todos los casos, un 50,5% tuvo una clasificación 3-6 en la escala Rankin modificada, incluyendo 25,8% de muertes. De éstas, 67,1% fueron por causas neurológicas y 32,8% por causas sistémicas.

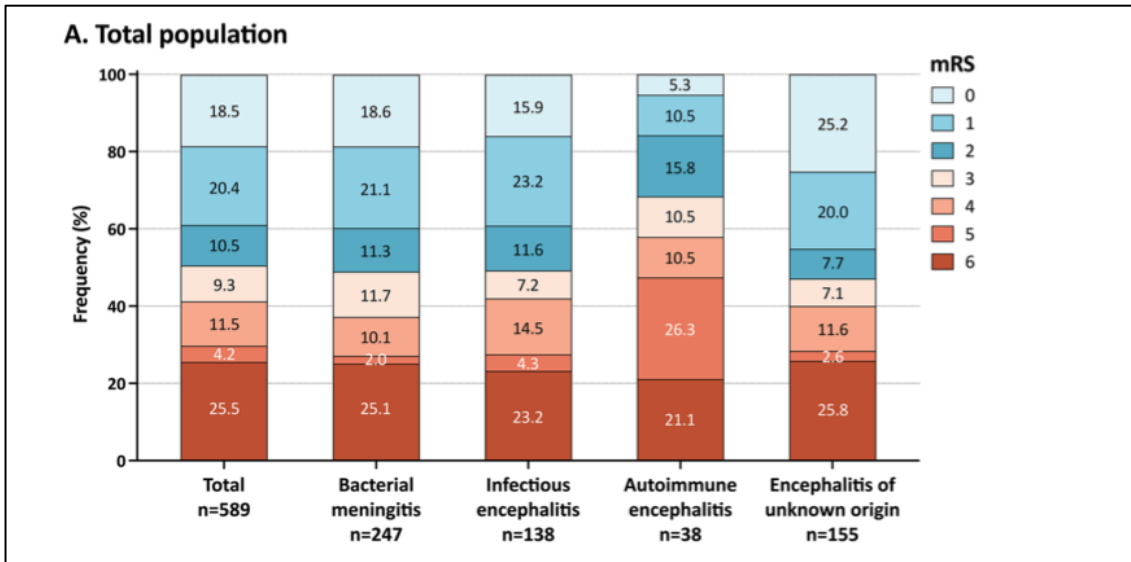


Figura 8. Distribución del resultado funcional (mRS) a los 3 meses.(2)

Hasta un 72,3% de pacientes precisó de ventilación mecánica y un 10% de traqueostomía, con una estancia hospitalaria más larga (9 vs 23 días).

Las morbilidades que precisaron de cuidados intensivos fueron principalmente el edema cerebral, convulsiones y otras complicaciones sistémicas como la fiebre, neumonía aspirativa, fallo respiratorio o coagulación intravascular diseminada. Aunque el ingreso en la UCI y uso de terapias avanzadas no está exenta de riesgos; una parte importante de los pacientes que reciben ventilación mecánica (23%) desarrollará al menos un episodio de neumonía durante el ingreso (21).

6. DISCUSIÓN

En la UCI del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, se han registrado un total de 19 casos de meningoencefalitis que han requerido tratamiento intensivo en el periodo comprendido entre 2022 y 2025.

De acuerdo con lo descrito en la literatura científica, la etiología más frecuente fue la infecciosa, alcanzando el 84,2% de los casos. En cuanto a las encefalitis autoinmunes, todas fueron mujeres con una edad media cercana a los 40 años. Estas pacientes tuvieron una estancia media de 115 días y, en todos los casos, se requirió la realización de traqueostomía. Conforme a las recomendaciones de las guías clínicas actuales, el tratamiento de primera línea se basó en inmunoglobulinas junto a rituximab.

La evolución clínica fue más favorable en la paciente con teratoma ovárico, al igual que lo descrito en la bibliografía.

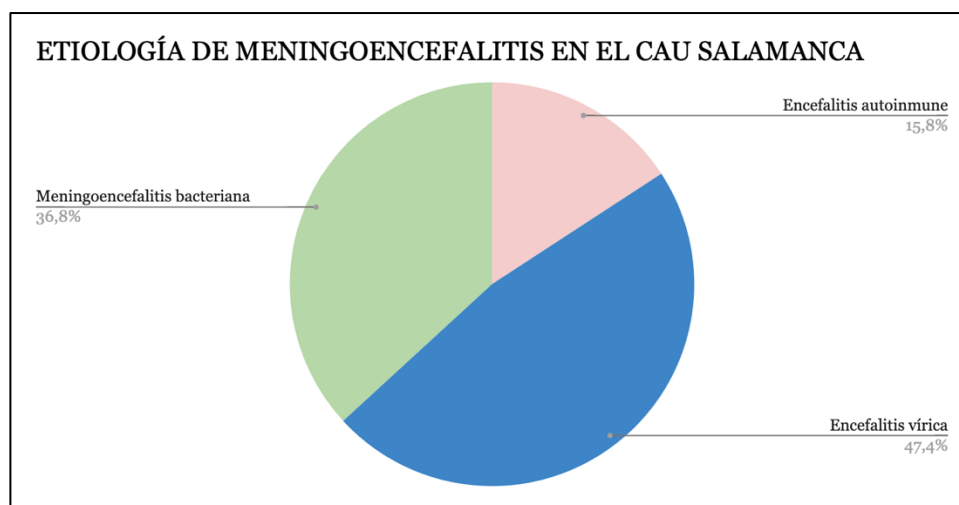


Figura 9. Etiología de meningoencefalitis en el CAU Salamanca

Las encefalitis víricas y meningoencefalitis bacterianas que sumaban un total de 15 casos tuvieron un predominio por el sexo masculino (3:2), similar a lo reportado en otras series. La edad media de los pacientes estaba cercana a los 60 años y el resultado funcional fue peor en aquellos pacientes de edad avanzada y con meningoencefalitis bacteriana, incluyendo una muerte por meningoencefalitis bacteriana en nuestro CAU.

ETIOLOGÍA DE CASOS DE MENINGOENCEFALITIS EN EL CAU DE SALAMANCA EN LOS ÚLTIMOS TRES AÑOS	
Encefalitis autoinmune	3
Encefalitis vírica	9
Meningoencefalitis bacteriana	7
Casos totales	19

Tabla 3. Etiología de las meningoencefalitis del CAU Salamanca 2022-2025

La necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz también ha quedado clara en nuestra experiencia, ya que los casos de encefalitis autoinmune, entidad para la cual se prevé un aumento en los próximos años, han precisado un abordaje multidisciplinar para llegar al diagnóstico definitivo, principalmente por su clínica inespecífica y larvada. Estas pacientes tuvieron una estancia hospitalaria prolongada con un elevado gasto de recursos socio sanitarios y resultados funcionales, atribuibles a la propia enfermedad y a la prolongada estancia en la UCI.

Se reafirma también la obligación de hacer una búsqueda intensiva de tumores subyacentes en pacientes con encefalitis autoinmunes y anticuerpos positivos, ya que tienen una mejor evolución cuando se trata la enfermedad de base.

7. CONCLUSIONES

1. La encefalitis es una patología grave con una elevada morbimortalidad y suele precisar un ingreso prolongado con un alto consumo de recursos socio sanitarios.
2. La encefalitis por VHS sigue siendo la causa más frecuente de encefalitis en nuestro medio, aunque los casos de etiología autoinmune están aumentando.
3. Hay que tener una elevada sospecha diagnóstica para diagnosticar precozmente las encefalitis y realizar múltiples pruebas complementarias como RM, EEG y punción lumbar para llegar al diagnóstico.
4. El uso de terapias combinadas y plasmaféresis junto a un tratamiento multidisciplinar mejora el resultado funcional en pacientes con encefalitis autoinmunes.
5. Los factores no modificables que influyen en el pronóstico son la edad avanzada y la inmunosupresión. El tratamiento precoz y empírico ante la sospecha de encefalitis son factores modificables y mejoran el pronóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cada año se diagnostican unos 1.200 casos nuevos de encefalitis en España - SID [Internet]. [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://sid-inico.usal.es/noticias/cada-ano-se-diagnostican-unos-1-200-casos-nuevos-de-encefalitis-en-espana/>
2. Sonnevile R, de Montmollin E, Contou D, Ferrer R, Gurjar M, Klouche K, et al. Clinical features, etiologies, and outcomes in adult patients with meningoencephalitis requiring intensive care (EURECA): an international prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Sep 21];49(5):517–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37022378/>
3. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. *Neurosci Res*. 2014 Feb 1;79(1):1–12.
4. Pablo J, Parra C, Romero Urrea C, Delgado Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Artículo revisión rev Med Chile*. 2018;146:351–61.
5. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med (Northfield Il)*. 2018 Apr 1;18(2):155–9.
6. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2025 Apr 22];57(8):1114. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3783060/>
7. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, Mckeon A, Sebastian Lopez-Chiriboga A, Lennon V, et al. Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a comparison to Infectious Encephalitis.

8. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 5];16(6):771–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637228/>
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Jan 17];15(4):391. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5066574/>
10. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* [Internet]. 2019 Feb 16 [cited 2025 May 5];393(10172):702–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618325261?via%3Dihub>
11. Morris H, Kaplan PW, Kane N. Electroencephalography in encephalopathy and encephalitis. *Pract Neurol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan 17];24(1):2–10. Available from: <https://pn.bmj.com/content/24/1/2>
12. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N -Methyl- d -Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1333–44.
13. Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: A population-based observational study. *Crit Care* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2025 May 6];19(1):1–9. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1046-y>
14. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijidicks EFM, Aksamit AJ, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Jan 11];263(2):277–89. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-015-7960-8>

15. Thy M, Gaudemer A, Vellieux G, Sonnevile R. Critical care management of meningitis and encephalitis: an update. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Sep 12];28(5):486–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975963/>
16. De Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailier F, Lerolle N, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2025 Apr 22];195(4):491–9. Available from: www.atsjournals.org
17. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec 1;10(12):835–44.
18. Sonnevile R, Venkatesan A, Honnorat J. Understanding auto-immune encephalitis in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 5];45(12):1795–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05773-0>
19. Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, De Broucker T, Duval X, Fantin B, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Médecine Mal Infect*. 2017 May 1;47(3):179–94.
20. Jaquet P, de Montmollin E, Dupuis C, Sazio C, Conrad M, Susset V, et al. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Apr 22];45(8):1103–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05684-0>
21. Sonnevile R, Gault N, de Montmollin E, Klein IF, Mariotte E, Chemam S, et al.

Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol.* 2015 Jan 1;22(1):6-e1.