







ARTÍCULO ORIGINAL

Detección de agentes virales en líquido cefalorraquídeo en pediatría: 7 años de experiencia

María Juliana Palau , Natalia Treviño , María Paula Eguiguren , Lucía Zaccarello , Sebastián Oderiz , Cecilia Vescina .

RESUMEN

El diagnóstico de las meningoencefalitis y encefalitis virales es un desafío frecuente en pediatría. El establecimiento de la etiología vírica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es importante porque permite orientar el tratamiento y evitar el uso innecesario de antibióticos. Diseñamos un estudio retrospectivo con el objetivo de describir la frecuencia de distribución de agentes virales detectados en líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños con sospecha de meningoencefalitis/encefalitis viral, valorar el porcentaje de detección de HSV1-2 en segunda punción lumbar ante primer resultado negativo y correlacionar con el estudio citofisicoquímico. Se analizaron muestras de LCR tomadas en el período abril 2017 a febrero 2024 de 590 pacientes internados con PCR multiplex Panel meningitis/encefalitis (FilmArray, Biofire Diagnostics) y técnicas comerciales para HSV1-2. En 17% de las muestras fue detectado al menos un agente viral, con mayor frecuencia de enterovirus: 10,8%, herpes humano-6: 3,9% y HSV 1: 1,9%. Los pacientes con PCR detectable presentaron meningoencefalitis: 53% y encefalitis 19%. En 22% casos se asociaron a otras patologías. Todas las segundas muestras (40/590) analizadas para HSV1-2 fueron negativas. Los citofisicoquímicos no presentaron diferencias entre los casos de encefalitis herpética y no herpética.

Palabras clave: meningoencefalitis viral, encefalitis herpética, líquido cefalorraquídeo, virus herpes simple, diagnóstico viral.

Sala de Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina.

Domicilio postal: 471 n°3944, City Bell, Argentina.
mjulianapalau@gmail.com.

Recibido: 4/5/25 **Aceptado:** 17/11/25

Introducción

Las meningoencefalitis y encefalitis virales requieren de un diagnóstico etiológico rápido para diferenciarlas de otras patologías del sistema nervioso central e instaurar un tratamiento adecuado. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el gold estándar para detectar los agentes etiológicos virales más frecuentes (1). Sin embargo, según diversos reportes, el virus herpes simple (HSV) puede presentar entre un 4-30% de falsos negativos en las primeras 24-48 horas del inicio de síntomas (2, 3, 4).

En la actualidad, se utilizan con frecuencia métodos moleculares en formato multiplex que permiten analizar el LCR en búsqueda de los patógenos virales más frecuentes, en forma conjunta con otros agentes bacterianos y fúngicos. Diversos trabajos se han publicado demostrando la alta sensibilidad y especificidad de estos y sus beneficios en cuanto a la facilidad y rapidez de procesamiento de las muestras (5, 6, 7).

Los objetivos de este trabajo son describir la frecuencia de distribución de agentes virales detectados en LCR de niños con sospecha de meningoencefalitis y encefalitis viral, estratificado por edad; valorar el porcentaje de detección de HSV1 y HSV2 en segunda punción lumbar ante primer resultado negativo, y correlacionar con el estudio citofisicoquímico (CFQ).

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo en el periodo abril 2017 a febrero de 2024. Se analizaron muestras de LCR de pacientes internados con sospecha de meningoencefalitis/encefalitis virales con PCR multiplex Panel meningitis/encefalitis (FilmArray, Biofire Diagnostics). En pacientes con sospecha de encefalitis herpética y resultado negativo se realizó PCR comercial para HSV1 y HSV 2 en una segunda muestra. Las historias clínicas y datos de laboratorio se obtuvieron de los sistemas informáticos de la institución. Se hizo un análisis estadístico descriptivo. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes o conteos en tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas continuas se presentaron con medianas y rangos intercuartílicos.

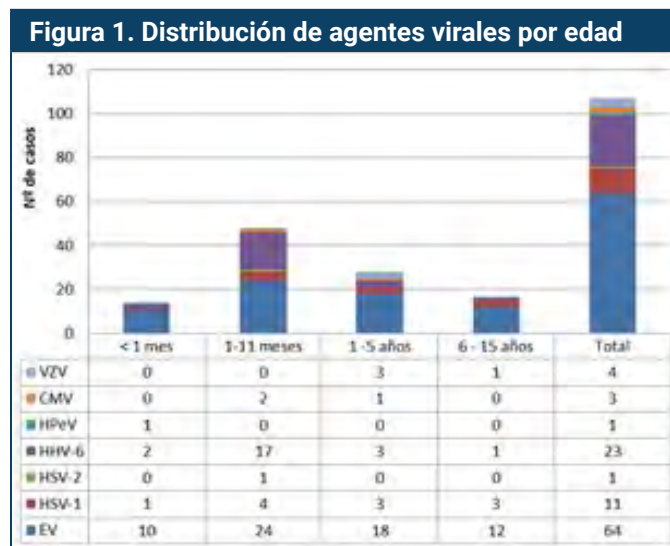
Resultados

Se analizaron muestras de LCR de 590 pacientes, en 103 (17%) de ellas fue detectado al menos un agente viral, 5/103 fueron codetecciones. La frecuencia de detección fue la siguiente:

- Enterovirus (EV): 64/590 (10,8%)
- Herpes humano-6 (HH-6): 23/590 (3,9%)
- HSV1: 11/590 (1,9%), HSV2: 1/590 (0,2%)
- Varicela zóster 4/590 (0,7%)
- Citomegalovirus 3/590 (0,5%)
- Parechovirus 1/590 (0,2%)

Las codetecciones fueron en 2 casos EV/HH-6, 2 HSV 1/HH-6 y 1 EV/*Haemophilus influenzae*.

La distribución de agentes virales por edad se observa en la Figura 1.



VZV: Virus varicela zóster, CMV: Citomegalovirus, HPeV: Parechovirus humano, HH-6: Herpes virus humano 6, HSV-2: Herpes simple 2, HSV-1: Herpes simple 1, EV: Enterovirus

Se realizó revisión de historias clínicas de 102 de 103 pacientes, con resultados detectables para al menos un agente viral. Se excluyó un paciente por falta de datos.

Los pacientes con PCR detectable presentaron principalmente meningoencefalitis: 51% (52/102) y encefalitis 19% (19/102). En ocho casos la detección se realizó en contexto de patologías neurológicas de base (cuatro epilepsia, tres síndrome convulsivo y uno mielomeningocele). En 8% de los casos en el curso de otras patologías graves de causas infecciosas (tres varicela, uno neumonía, uno parotiditis, uno sepsis) y no infecciosas (uno dermatosis).

En siete casos los pacientes presentaban enfermedades de base e inmunocompromiso (tres leucemias agudas, un tumor, uno inmunodeficiencia congénita, uno síndrome de West y uno coartación aórtica). En seis casos el diagnóstico al ingreso fue síndrome febril sin foco, todos ellos menores de tres meses de edad con LCR alterado. Un caso ingresó por presentar ataxia y un síndrome de Guillain-Barré. Los detalles se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con PCR detectable

	HSV-1	HSV-2	CMV	EV	HH-6	HPeV	VZV	Codetecciones	Total
Meningoencefalitis				46	4			2	52
Encefalitis	8	1		3	5	1		1	19
Asociados a otras patologías	1			2	3		2		8
Con patologías neurológicas de base				3	5				8
Pacientes con enfermedad de base			2	2	1		2		7
Síndrome febril sin foco*				4				2	6
Ataxia					1				1
Síndrome de Guillain-Barré				1					1
	9	1	2	61	19	1	4	5	102

VZV: Virus varicela zóster, CMV: Citomegalovirus, HPeV: Parechovirus humano, HH-6: Herpes virus humano 6, HSV-2: Herpes simple 2, HSV-1: Herpes simple 1, EV: Enterovirus

*con LCR alterado.

En 40/487 (8%) pacientes con un resultado inicial negativo pero que cumplían criterios clínicos de encefalitis, según el Consenso Internacional de Encefalitis (8, 9), se realizó una segunda punción lumbar. Todas las segundas muestras analizadas para HSV1 y HSV2 fueron negativas.

Se compararon los valores de los CFQ de los LCR de un subgrupo de 49 pacientes con sospecha de encefalitis herpética (primera punción), no encontrándose diferencias entre aquellos con PCR detectable para HSV1 y HSV2 de los no detectables (Tabla 2).

Tabla 2. CFQ de los pacientes con sospecha de EH

Variable	n(%) o mediana (Q1-Q3)	
	Detectado (n=11)	No detectado (n=38)
Recuento celular (células/mm ³)	95 (20-198)	37(2-185)
Proteínas (g/L)	0,76 (0,3-1,04)	0,5 (0,24-0,87)
Patológico*	10 (90%)	25 (66%)

*LCR Patológico: proteínas o recuento celular alterado de acuerdo a los valores normales para la edad.

Conclusión

El mayor número de detecciones se observó en menores de un año. El agente viral detectado con mayor frecuencia fue EV en todos los grupos etarios, generalmente asociado a meningoencefalitis. En general este agente se presenta de forma benigna y autolimitada (10).

El HH-6 fue el segundo en frecuencia; sin embargo, su hallazgo se debe valorar según la clínica del paciente (11). En cuatro casos fue codetectado con otros virus. El HSV fue el tercer agente etiológico en frecuencia, siendo detectado, en todos los casos, en la muestra tomada inicialmente.

Los citofisicoquímicos no presentaron diferencias entre los casos de encefalitis herpética y no herpética, por lo que los valores encontrados en el LCR no permitirían predecir la naturaleza de la encefalitis.

Discusión

La PCR en LCR se ha convertido en la herramienta más importante para detectar infecciones virales del SNC. Sin embargo, la aplicación clínica de este método requiere un conocimiento detallado de las limitaciones y fortalezas diagnósticas, lo que, a su vez, depende del grupo de pacientes estudiados y de la epidemiología local.

En pediatría, los métodos actuales en formato multiplex permiten obtener resultados en corto plazo para la detección de los patógenos más frecuentes, para poder instaurar el tratamiento adecuado. Sin embargo, es necesario ampliar los estudios con otros virus productores de encefalitis en nuestra región, como son las arbovirosis (12).

En relación a los virus herpes simple, es importante hacer estudios más exhaustivos y con mayor cantidad de pacientes para poder minimizar los casos en los que es necesario realizar una nueva punción lumbar.

Referencias

1. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Nov;80(3):207-15.
2. de Montmollin E, Dupuis C, Jaquet P, Sarton B, Sazio C, Susset V, Conrad M, Argaud L, Demeret S, Tadié JM, Barbier F, Wolff M, Timsit JF, Visseaux B, Sonnevile R; ENCEPHALITICA Study Group. Herpes Simplex Virus Encephalitis With Initial Negative Polymerase Chain Reaction in the Cerebrospinal Fluid: Prevalence, Associated Factors, and Clinical Impact. *Crit Care Med*. 2022 Jul 1;50(7): 643-648.
3. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al; Infectious Diseases Society of America: The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303–327
4. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 119:e399–407.
5. Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Apr 25:S0213-005X(20)30168-3.
6. Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan;87(1):92-94.
7. Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y, Ando T, Nishikawa H, Suzuki R, Onaka M, Kasamatsu T, Shiraishi N, Takemoto K, Sekine M, Suzuki S, Suzuki Y, Nakano A, Nakano R, Yano H, Yoshida S, Kawahara M, Maeda K, Nakamura F. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Test in Patients With Meningitis or Encephalitis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Dec 18;10(12)
8. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 11;77(5):e14-e33.
9. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114–28.
10. Cisterna Daniel M., Palacios Gustavo, Rivero Karina, Girard Daniela, Lema Cristina, Freire María Cecilia. Epidemiología de los enterovirus asociados a enfermedades neurológicas. *Medicina (B.Aires)* ; 67(2): 113-119, 2007.
11. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 14;67(7):1125-1128.
12. Bastos MS, Lessa N, Naveca FG, Monte RL, Braga WS, Figueiredo LT, Ramasawmy R, Mourão MP. Detection of Herpesvirus, Enterovirus, and Arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon. *J Med Virol*. 2014 Sep;86(9):1522-7. doi: 10.1002/jmv.23953. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24760682.

Detection of viral agents in cerebrospinal fluid in pediatrics: 7 years of experience

The diagnosis of viral meningoencephalitis and encephalitis is a frequent challenge in pediatrics and the establishment of viral etiology by polymerase chain reaction (PCR) is important because it allows guiding treatment and avoiding the unnecessary use of antibiotics. We designed a retrospective study with the aim of describing the frequency of distribution of viral agents detected in cerebrospinal fluid (CSF) of children with suspected meningoencephalitis/viral encephalitis, assessing the percentage of HSV1-2 detection in second lumbar puncture when the first result was negative and correlating with the cytophysicochemical study. CSF samples collected in the period April 2017 to February 2024 from 590 hospitalized patients were analyzed with mutiplex PCR Meningitis/Encephalitis Panel (FilmArray, Biofire Diagnostics) and commercial techniques for HSV1-2. At least one viral agent was detected in 17% of the samples, with the highest frequency of Enterovirus: 10.8%, Human Herpes-6: 3.9% and HSV1: 1.9%. Patients with detectable PCR presented meningoencephalitis: 53% and encephalitis 19%. In 22% of cases they were associated with other pathologies. All second samples (40/590) tested for HSV1-2 were negative. Cytophysicochemical tests showed no differences between cases of herpetic and non-herpetic encephalitis..

Key words: Viral meningoencephalitis, Herpetic encephalitis, Cerebrospinal fluid, Herpes simplex virus, Viral diagnosis.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>