

Daño cognitivo asociado a las infecciones cerebrales*

Areta Ortega Orozco

aracellis@gmail.com

Gabriela Orozco Calderón

gabrielaorocal@gmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México.

Resumen: Se mostraron las infecciones más comunes en la infancia y lo que provocan a nivel neuropsicológico. Se analizó su incidencia en el desarrollo cognitivo y su influencia negativa a largo plazo, que genera alteraciones cognitivas, motoras, sensoriales y psicológicas. El daño por infecciones se considera de tipo difuso, por lo que se pueden encontrar alteraciones cognitivas de tipo global o generalizadas.

Palabras clave: infancia; infecciones bacterianas; infecciones víricas; cerebro; deterioro cognitivo; deterioro psicológico.

* Recibido: 4 abril 2021/ Aceptado: 30 agosto 2021.

Cognitive damage associated with brain infections

Abstract: The most common infections in childhood and what they cause at the neuropsychological level were shown. Its incidence on cognitive development and its long-term negative influence generating cognitive, motor, sensory and psychological alterations were analyzed. Damage from infections is considered diffuse, so global or generalized cognitive alterations can be found.

Keywords: childhood; bacterial infections; viral infections; brain; Cognitive impairment; psychological impairment.

Introducción

La infección del sistema nervioso central es una amenaza para la vida especialmente en niños. La extensión de la infección varía desde difusa, donde se encuentran la participación de las meninges, el cerebro o la médula espinal, hasta localizada que se presenta solo en un espacio provocando lesiones específicas. Casi todos los agentes pueden causar infección en el sistema nervioso central (Sahu, Kumar & Mahapatra, 2009). El objetivo de esta revisión es conocer las infecciones más comunes en la infancia y lo que provocan en la infancia a nivel neuropsicológico.

El sistema nervioso puede verse afectado por diversos agentes infecciosos que acceden a él a través de garganta, nariz y oídos, sangre, o como consecuencia de traumatismos craneoencefálicos y operaciones quirúrgicas. Los síntomas que produce inicialmente una infección del sistema nervioso son muy variados: dolor de cabeza, vértigo, náuseas, convulsiones o confusión mental. Las secuelas neurológicas y neuropsicológicas pueden ser importantes, si los agentes patógenos logran atravesar la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR. Los procesos infecciosos pueden provocar daño cerebral por diversas razones:

- a) Interfieren el suministro de sangre produciendo trombosis, hemorragias u obturación completa de los vasos sanguíneos.
- b) Pueden afectar a las membranas de las neuronas alterando sus propiedades eléctricas o sus propiedades enzimáticas.
- c) Alteran el equilibrio metabólico de la glucosa y el oxígeno de las neuronas, llegando a provocar su destrucción.
- d) Provocan frecuentemente edema, que comprime el cerebro dentro de la caja craneal, lo que produce indirectamente un mayor riesgo de disfunción cerebral.
- e) Producen pus, como resultado de la infección, lo que perjudica a las neuronas, ya que aumenta la presión intracraneal y se altera la estabilidad de los fluidos extracelulares.

La semiología de las infecciones del sistema nervioso es muy variada, ya que pueden ser inicialmente asintomáticas como la toxoplasmosis, de presentación aguda como la

meningitis vírica o con una evolución muy lenta como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

Aunque se tienen síntomas parecidos, es importante diferenciar dónde se presenta la infección en un principio. Por ejemplo, los signos y síntomas clínicos en pacientes con encefalitis pueden ser similares a los de los pacientes con meningitis, y hay mucha superposición. Además, la meningitis y la encefalitis (meningencefalitis) pueden ocurrir en el mismo paciente. Como ya se mencionó, el dolor de cabeza, fotofobia, vómitos, letargo, alteración del estado mental, fiebre, convulsiones, rigidez del cuello que son los síntomas más frecuentes, pueden ocurrir con meningitis o encefalitis. Sin embargo, se ha encontrado que un estado mental alterado, convulsiones, déficits neurológicos focales y especialmente síntomas psiquiátricos y déficits cognitivos son más comunes en la encefalitis (Mace, 2010).

Los factores causantes de infección del sistema nervioso pueden ser: virus, bacterias, hongos, protozoos y parásitos.

Infecciones víricas

En las infecciones víricas se encuentran los virus neurotrópicos, aquellos que, en cualquier momento durante su ciclo infeccioso en el cuerpo humano, son capaces de infectar células sistema nervioso central e inducir signos clínicos relacionados con una disfunción de estas células. Esto incluye virus que pueden causar tales infecciones antes del nacimiento, en el desarrollo embrionario-fetal y en cualquier edad posterior (Agut, 2016). A pesar de esta definición, resulta complicado tener una clasificación de infecciones virales, ya que ninguna familia viral, según la clasificación actual de virus, que se basa fundamentalmente en sus propiedades estructurales y genéticas, agrupa a los virus neurotrópicos, ni siquiera a la mayoría.

Estos virus pertenecen a muchas familias diferentes y exhiben diferentes propiedades funcionales. El genoma puede ser ARN o ADN y los virus pueden estar desnudos o envueltos, también están los que afectan solo a los humanos y los que también afectan a otros animales. Estas propiedades tienen importantes consecuencias en relación en particular con la variabilidad genética, la epidemiología y los inhibidores terapéuticos para tratar las infecciones.

La infección viral del Sistema Nervioso Central (SNC) conduce en orden descendente

meningitis, meningoencefalitis y encefalitis. Su incidencia en la población infantil y adolescente es mayor que en el adulto, observándose un pico en los menores de un año de hasta 27,7 casos por 100 000 habitantes por año, y mantenerse posteriormente en una tasa estable de 10,5 casos por 100 000 habitantes por año.

Una de las complicaciones raras de una infección vírica común y que es muy descrita por su alta mortalidad y morbilidad en población infantil es la encefalitis vírica, la cual es un proceso inflamatorio del parénquima cerebral que generalmente cursa de forma aguda.

La etiología de las encefalitis víricas ha variado en los últimos años en los países desarrollados debido a los programas de vacunación universal que han conseguido erradicar causas tan frecuentes de encefalitis como eran la polio, rubéola, sarampión, la parotiditis y la varicela (Téllez *et al.*, 2013). La encefalitis vírica y otras manifestaciones de las infecciones virales deben ser diagnosticadas de manera individualizada, apoyándose en datos epidemiológicos, clínicos y exploraciones complementarias como la estación del año, la localización geográfica, viajes recientes, actividades recreativas u ocupacionales, contacto con insectos o animales, vacunación o la situación inmunológica previa del paciente.

La encefalitis se puede manifestar de una forma muy sutil, pero también puede cursar con síntomas neuropsiquiátricos, labilidad emocional, alteraciones sensoriales, o signos como ataxia, alteraciones del movimiento, paresia. La encefalitis infecciosa comienza habitualmente con un proceso febril, cefalea, debilidad, fatiga, cambios de humor o irritabilidad progresiva hacia un cuadro de letargia, pudiendo llegar al coma. En los lactantes se manifiesta por signos de irritabilidad y letargia. En niños mayores de dos años aparecen alteraciones de conducta, incluso manifestaciones neuropsiquiátricas como alucinaciones.

Las manifestaciones clínicas reflejan la progresión del compromiso del SNC y las áreas comprometidas están determinadas por el tropismo viral por diferentes tipos de células; si existe compromiso del tronco cerebral se presentan alteraciones de pares craneales, ataxia y signos piramidales; si hay compromiso del cerebelo se observa ataxia, mioclonías, como ocurre en infecciones por el virus Varicela Zoster, enterovirus, o virus parotiditis. Además, en las infecciones virales se pueden distinguir dos fases: la aguda y la crónica (Agut, 2016).

Dentro de la fase aguda se incluye la inflamación de las meninges inducida por agresión vira, destrucción o disfunción de neuronas (rabia, polio, encefalitis herpética), destrucción o disfunción glial aguda (poliomielitis, arbovirus) o subaguda (encefalopatía por VIH. La fase de incubación, que corresponde a la replicación virus en la puerta principal, es seguida por una fase donde los signos clínicos están asociados con la multiplicación intensa del virus en los órganos diana y luego una fase de cura donde el virus desaparece bajo la acción de una respuesta sistema inmunológico eficaz que protege eficazmente contra cualquier reinfección (Spatola & Du Pasquier, 2014). La afectación del SNC ocurre durante infección primaria, puede ser particularmente grave. En cuanto a factores indirectos están una reacción inflamatoria con el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, acción de citocinas y efectores celulares de inmunidad innata (edema cerebral de encefalitis herpética) agresión inmune, predominantemente en materia blanca y regiones perivasculares (encefalitis por sarampión, rubéola, paperas, varicela, gripe). Encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-neuronas.

En cuanto a la fase crónica, se caracteriza por la reactivación latente del virus a nivel periférico o del sistema nervioso central, generalmente después de una inmunosupresión, replicación prolongada y problemas del desarrollo del SNC, tanto en la etapa embrionaria como fetal (infección congénita), y como consecuencias se podrán observar síndromes inflamatorios, transformaciones malignas, por ejemplo de linfomas primarios del SNC en pacientes con VIH; además se ha encontrado una asociación con enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple.

Mecanismo de entrada

Existen dos mecanismos: Los virus pueden infectar directamente y destruir las células del sistema nervioso central y provocar hinchazón local durante la fase aguda de la enfermedad. Ciertas infecciones víricas en otras partes del cuerpo pueden provocar que el sistema inmunológico ataque y dañe las células que rodean los nervios.

La entrada de virus en el SNC (neuro-invasión), la mayoría de las veces implica el cruce de la barrera hematoencefálica. Esto ocurre principalmente después de la difusión de una infección sistémica a través del torrente sanguíneo, que a su vez

resulta de una replicación en órganos diana distintos del SNC. Este es el caso de muchas encefalitis por arbovirus.

También se encuentra este mecanismo en las infecciones del embrión o feto durante infecciones virales congénitos. Por otro lado, el virus puede operar directamente en el sistema nervioso periférico después de la multiplicación local y la ruta del virus al SNC continúa por abordaje axonal centrípeto. Este es el caso por ejemplo del virus de la rabia o HSV-1, también se puede ver este mecanismo en infecciones que comienzan desde el ojo hasta el camino de la retina y el nervio óptico, lo cual se ha visto en casos de encefalitis por rabia después del trasplante de una cornea contaminada. La penetración de virus en el SNC, cuando lo hace tras la diseminación sistémica del virus en el cuerpo humano, está relacionada con la cinética general de la infección viral que determina la intensidad y duración de la carga viral en sangre y tejidos periféricos.

Existen dos factores importantes que explican la afectación al sistema nervioso:

- La neurovirulencia:

Se refiere a la capacidad del virus para afectar las células del SNC, la cual está relacionada con el neurotropismo celular del virus y la permisividad de las células diana para la replicación de virus. Esta capacidad es variable dependiendo del virus: el poliovirus infecta las neuronas motoras del cuerno anterior de la médula espinal, núcleos tallo o corteza cerebral; el VIH-1 microglia y el herpes humano 6A a los oligodendrocitos y astrocitos, estos dos no afectan directamente a las neuronas.

La naturaleza de las células infectadas tiene un gran impacto en la expresión y la evolución de los signos clínicos. Por tanto, durante la polio, las parálisis observadas en la fase aguda resultan ya sea daño directo a las neuronas motoras por poliovirus, o daño indirecto por células gliales de apoyo. Secuelas a largo plazo serían la consecuencia del primer mecanismo, la destrucción neuronas directas e irreversible, mientras que el daño relacionado con células gliales podría tener un cierto grado de reversión y correspondería a una parálisis espontáneamente regresiva.

- La neuropatogenicidad:

Los factores directamente vinculados a la agresión viral y los vinculados a la agresividad de la respuesta inmune antiviral. Entonces en la fase clínica aguda,

ciertas situaciones corresponden la replicación del virus que tiene una acción directa sobre células nerviosas y es detectable en el SNC, especialmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto es lo que se observa en la llamada "encefalitis primaria aguda". Otras presentaciones corresponden más bien a efectos de la respuesta inmune intratecal y sus efectos secundarios: las lesiones histológicas se caracterizan por fenómenos de desmielinización e infiltrados inflamatorios perivasculares, el virus no es detectable en el LCR, mientras que los anticuerpos específicos pueden estar en un alto nivel, pero no siempre. Estas encefalitis se denominan posinfecciosas (Agut, 2016).

Población infantil

En cuanto a la población infantil, los niños contraen las infecciones del sistema nervioso central por diversas vías. Los recién nacidos pueden contraer infecciones por herpes a través del contacto con secreciones infectadas en el canal del parto. Otras infecciones víricas se contraen al respirar aire contaminado con virus contenidos en las gotitas exhaladas por las personas infectadas. Las infecciones por arbovirus se contraen por las picaduras de insectos infectados.

Los síntomas y el tratamiento de la meningitis vírica y encefalitis en niños mayores y adolescentes son similares a los de los adultos. La incapacidad de los niños para comunicarse directamente hace que sea difícil entender los síntomas que presentan (Tesini, 2018).

De la misma forma, Tunkel (2010) menciona que en la población neonatal las infecciones virales más comunes se presentan por virus herpes simple tipo 2, citomegalovirus, rubéola; mientras que en lactantes y niños las más frecuentes son causadas por la influenza, encefalitis equina del este, encefalitis japonesa, encefalitis que Murray Valley, virus La Crosse, lo cual concuerda con lo mencionado que estos son dependientes de factores de ubicación geográfica.

Las infecciones víricas del sistema nervioso central en los recién nacidos y en los lactantes suelen comenzar con fiebre. Los recién nacidos pueden no tener otros síntomas y pueden inicialmente no parecer enfermos (excepto por la fiebre). Los lactantes de más de un mes habitualmente están irritables e inquietos y se niegan a comer. Los vómitos son frecuentes. A veces la zona blanda de la parte superior del

cráneo del recién nacido (fontanela) se abomba cuando se pone de pie, indicando un aumento de la presión sobre el encéfalo. Dado que la irritación de las meninges empeora con el movimiento, el lactante con meningitis llora más en lugar de calmarse cuando lo toman en brazos para mecerlo. Algunos bebés manifiestan un extraño llanto agudo. Los lactantes con encefalitis suelen sufrir convulsiones u otros movimientos anómalos. Los lactantes con encefalitis grave pasan por un estado de letargo y de coma antes de fallecer.

Una infección por el virus del herpes simple, que a menudo solo se concentra en una parte del encéfalo, evoluciona con convulsiones o pérdida de fuerza solo en una parte del cuerpo. Un bebé con encefalitis por el virus del herpes simple puede presentar también una erupción en la piel, en los ojos o en la boca. La erupción consiste en manchas de color rojo con ampollas llenas de líquido que forman costras o escaras antes de sanar.

La encefalomielitis post infecciosa causa muchos problemas neurológicos, dependiendo de la parte del cerebro que esté lesionada. Los niños tienen debilidad en un brazo o una pierna, pérdida de la visión o de la audición, dificultad para la marcha, cambios de comportamiento, discapacidad intelectual o convulsiones recurrentes. Algunos de estos síntomas se notan de inmediato. Otros síntomas puede que no se noten hasta más tarde, por ejemplo, cuando el niño se somete a pruebas rutinarias de audición, visión y/o inteligencia. A menudo, los síntomas se resuelven con el tiempo, pero a veces son permanentes.

El pronóstico varía enormemente según el tipo de infección. Muchos tipos de meningitis y encefalitis víricas son leves, y el niño se recupera rápida y completamente. Otros tipos como la infección del encéfalo por el virus del herpes simple son particularmente graves. Sin tratamiento, aproximadamente el 50 % de los recién nacidos con infección encefálica por herpes simple mueren, y dos terceras partes de los que sobreviven tienen daño encefálico grave. Incluso con tratamiento, cerca del 25 % de los bebés mueren, y cerca de la mitad de los supervivientes sufren daño cerebral. Si la infección por el herpes no tratada afecta otras partes del organismo la mortalidad asciende hasta el 85 % (Tesini, 2018).

Infecciones bacterianas

Las bacterias debido a sus propiedades intrínsecas y a las respuestas del huésped que producen, dan lugar a síndromes clínicos relativamente específicos cuando infectan el SNC (Portellano, 2005). Las infecciones bacterianas son particularmente frecuentes durante el embarazo debido a cambios fisiológicos e inmunosupresión. A menudo son asintomáticas, por lo tanto, pueden pasarse por alto y no tratarse en entornos de atención prenatal, lo que podría representar una amenaza considerable para embarazo y desarrollo fetal saludable (Farkash *et al.*, 2012).

Debido a que las defensas juegan un papel tan importante en la configuración de los signos y síntomas, las anomalías de la respuesta del huésped pueden causar diferentes síndromes en diversos pacientes infectados con el mismo organismo (Bleck, 2013).

Las bacterias se adhieren especialmente a células endoteliales y son transmitidas por la sangre e invaden las meninges en uno de tres sitios: a través de los plexos coroideos, los capilares de las barreras del SNC (piamadre, aracnoides y los los microvasos del parénquima) o las vellosidades aracnoideas de los senos venosos duros. No hay evidencia que respalde el paso de bacterias en las vellosidades aracnoideas, y las hipótesis actuales postulan que las bacterias ingresan al espacio subaracnoideo por los plexos y/o los capilares.

Finalmente, otra posible ruta al espacio subaracnoideo es a través del transporte axonal por el nervio olfatorio, independientemente de la diseminación previa en el torrente sanguíneo. Esta ruta está restringida a bacterias que colonizan la cavidad nasal (Coureuil *et al.*, 2017).

Además de la meningitis y encefalitis que se presentan en las infecciones víricas, en el caso de las bacterianas también se pueden incluir abscesos, que son una colección de material purulento dentro del cerebro, que suele estar asociado a edema, constituyendo un proceso necrótico. Cuando los microorganismos se multiplican y destruyen más células cerebrales, el absceso se comporta como una masa que crece y que al extenderse produce aumento en la presión intracraneal. Hay que sospechar de su presencia ante cualquier paciente con clínica sugestiva de proceso expansivo intracerebral y que cuente entre sus antecedentes un proceso séptico local producido por otitis, sinusitis o traumatismo craneal abierto. Los abscesos se inician por la

presencia de un pequeño foco de bacterias purulentas que producen necrosis de la región afectada. Puede ser de localización cerebral pero también epidural, subdural o medular (Portellano, 2005).

Infecciones fúngicas

El cerebro es muy resistente a los hongos, pero en caso de que exista una disminución en sus defensas biológicas puede verse afectado por infecciones fúngicas, como sucede en la tuberculosis, los tumores malignos o el VIH, asociándose a un estado de inmunosupresión. Como consecuencia de las infecciones micóticas son frecuentes los cuadros de meningitis subaguda complicada con abscesos cerebrales.

Los agentes causales más comunes en la población en general son las levaduras (*Candida* y *Cryptococcus*), mohos (*Aspergillus* y *Mucormycetes*) y hongos dimórficos (*Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides*). La diseminación de estos puede ser hematológica o directa. La extensión de la infección es la complicación más grave y potencialmente mortal de infección fúngica invasiva; las tasas de mortalidad asociadas superan 90 %.

Las infecciones por hongos en el sistema nervioso central son potencialmente letales en la población infantil. Se produce en niños con profunda inmunosupresión, en especial los niveles bajos de inmunoglobulina G de transmisión materna o ingresados en cuidados intensivos, en donde puede haber ruptura de barreras epiteliales por procedimientos invasores, como catéteres, intubación o cirugía, y el incremento de la densidad de colonización, acompañándose de una elevada morbimortalidad (Ramos, Francisco & Daoud, 2016).

Los grupos de riesgo en pediatría incluyen a los pacientes hemato-oncológicos, a las inmunodeficiencias primarias, entre las que destaca la enfermedad granulomatosa crónica, y a los grandes prematuros en quienes predominan infecciones diseminadas. En ellos existe un elevado riesgo de diseminación, incluyendo al sistema nervioso central (Ramos, Francisco & Daoud, 2016). Los principales microorganismos que actúan como patógenos fúngicos en la población neonatal e infantil son fundamentalmente especies del género *Candida* y *Aspergillus* (Steinbach, 2005).

En el neonato y paciente pediátrico, predomina *Candida* spp.1-2, siendo excepcionales los hongos filamentosos, mientras que en el niño hemato-oncológico con neutropenia

prolongada el riesgo es elevado tanto para *Candida* como *Aspergillus*. Pasado el período neonatal, la candidemia en población pediátrica se observa fundamentalmente en pacientes críticos o en aquellos en situaciones clínicas de inmunodepresión. Su incidencia oscila entre 35 y 52 casos por 100 000 niños hospitalizados. La mortalidad en este grupo de pacientes es inferior al 20 % (Zaoutis *et al.*, 2010).

Al igual que otro tipo de infecciones, pueden afectar las meninges, cerebro o médula espinal y requieren un plan de atención multidisciplinario para garantizar un tratamiento adecuado. Una mayor incidencia de estas infecciones se puede asociar con la implementación generalizada de inmunosupresores e inmunomoduladores nuevos y prolongados, el trasplante de células madre hematopoyéticas y el trasplante de órganos y pueden ser difícil de diagnosticar y aún más difíciles de tratar.

A pesar de la naturaleza agresiva de estas infecciones, los síntomas de presentación pueden ser sutiles e inespecíficos, un acercamiento a la epidemiología, así como el conocer sus características clínicas son importantes para el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento apropiado, que puede incluir antimicóticos terapia, reversión de la inmunosupresión y/o cirugía de desbridamiento o escisión (MCCarthy *et al.*, 2017).

Las infecciones en grandes prematuros tienden a diseminarse con más frecuencia que en niños mayores o adultos. La diseminación ocurre a todos los órganos y sistemas, incluyendo el SNC, lo que puede ocurrir hasta en un 15-20 % de los grandes prematuros, así las secuelas neurocognitivas pueden afectar a un porcentaje importante de los pacientes supervivientes. La clínica es inespecífica, sin embargo, habitualmente el neonato está afebril con cambios que incluyen hiperglucemia, trombopenia o acidosis metabólica. En niños mayores o hemato-oncológicos, la clínica es más parecida a la de los adultos, siendo la fiebre un signo cardinal.

Infecciones por protozoos y parásitos

Determinados protozoos pueden producir graves afectaciones neurológicas, algunos factores importantes para que estas infecciones se presenten pueden ser la presencia geográfica de los agentes, la exposición inadvertida a estos, la exposición previa, la caracterización biológica del agente y el estadio en que se encuentren: huevos, larvas, trofozoítos, o quistes de estos organismos, la edad del hospedero así como su estado

inmunológico y nutricional, aunado a factores sociales como el abandono y la pobreza (Girard, 2010).

En ocasiones las infecciones pueden permanecer asintomáticas, sin embargo, otras pueden causar la muerte en pocos días a pesar de las intervenciones o pueden dejar secuelas graves incapacitantes.

La toxoplasmosis y la malaria son dos modalidades de infección del sistema nervioso provocadas por protozoos, ambas pueden incluir daño por meningitis o encefalitis (Portellano, 2005), mientras que la cisticercosis se encuentra dentro de la clasificación por parásitos más frecuente (Girard, 2010).

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo parásito que infecta a las personas que han consumido carne poco cocinada, por contacto con heces de gato o por vía trasplacentaria. Los pacientes con inmunosupresión tienen mayor riesgo de padecer toxoplasmosis. La forma más frecuente de presentación es la de meningoencefalitis aguda o subaguda, con disminución del nivel de conciencia y fiebre, siendo la tasa de mortalidad del 70 %. La forma congénita cursa con malformaciones del feto, especialmente si la infección se produce durante el primer tercio del embarazo, ya que se altera el proceso normal de organogénesis del sistema nervioso.

En cuanto a población infantil, se puede encontrar toxoplasmosis congénita, la cual se considera casi exclusivamente secundaria a una infección primaria materna durante el embarazo; sin embargo, hay excepciones, incluyendo la reinfección con un nuevo serotipo de *T. gondii* o la reactivación de la toxoplasmosis en madres con inmunodeficiencias celulares graves. La tasa de transmisión al feto es más alta en las mujeres infectadas en etapas gestacionales tardías.

Sin embargo, los fetos infectados en etapas más tempranas de la gestación suelen presentar enfermedad más grave. En términos generales, del 30 % al 40 % de las mujeres infectadas durante el embarazo tiene un hijo con infección congénita. Yamamoto *et al.* (2017) refieren que la gravedad de la infección puede correlacionarse con la carga parasitaria en el líquido amniótico medida por PCR.

Los recién nacidos infectados suelen ser asintomáticos en el momento del nacimiento, pero las manifestaciones pueden consistir en prematurez, restricción del crecimiento intrauterino, ictericia, hepatoesplenomegalia, miocarditis, neumonitis y

exantemas. El compromiso neurológico, a menudo notorio, incluye la tríada coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales, además se ha descrito la presencia de convulsiones, discapacidad intelectual y sordera. Algunos niños tienen una evolución fulminante con muerte temprana, mientras que otros presentan secuelas neurológicas a largo plazo, estas pueden retrasarse años o décadas. En consecuencia, aquellos con toxoplasmosis congénita deben ser controlados estrictamente más allá del período neonatal (Tesini, 2018).

En cuanto a la malaria cerebral es una grave pandemia que se presenta en amplias zonas tropicales y subtropicales, especialmente en áreas con desarrollo socioeconómico más bajo. Afecta a más de 300 millones de personas cada año, de las que fallecen un número superior al 1 000 000. Es una infección cuya mayor gravedad se produce por el *Plasmodium falciparum*, que infecta a las personas a través de la picadura del mosquito *Anopheles*. Cuando el insecto pica a un enfermo con paludismo e ingiere su sangre, puede inocular la enfermedad a personas sanas mediante picadura (Portellano, 2005).

La malaria cerebral en niños está presente en un 10 % de los casos en zonas endémicas y afecta principalmente a niños mayores de 6-8 meses, con una mortalidad de 25-30 %, incluso con tratamiento. Se presenta como una encefalopatía simétrica y difusa con base multifactorial y en la que desempeña un papel importante el secuestro de hematíes parasitados y no parasitados en la microcirculación cerebral, presentándose una alteración en la conciencia de más de seis horas tras una convulsión generalizada, más de dos convulsiones en un día, somnolencia y deterioro progresivo de las funciones mentales (López, Pérez & Tomé, 2013).

La neurocisticercosis es la infección parasitaria más frecuente del sistema nervioso central, producida por la infestación de la larva de *Taenia solium*. La enfermedad se adquiere cuando el ser humano ingiere los huevos de esta larva, que pueden estar en alimentos o agua contaminados, se adhieren a la pared intestinal y son transportados por el torrente sanguíneo. La mayoría de los síntomas ocurren después de que el quiste inicia su proceso de degeneración, debido a la respuesta inflamatoria (Portellano, 2005).

Una gran diferencia del cuadro clínico de los niños con respecto al del adulto es la presencia de crisis convulsivas, es la primera manifestación, hasta en un 94 % de los casos, y rara vez hay un cuadro de hipertensión endocraneal o de focalización. Dentro

de las crisis convulsivas, las más frecuentes son las crisis parciales focalizadas y, en segundo lugar, las crisis parciales secundariamente generalizadas; las crisis generalizadas tónico-clónicas ocupan el tercer lugar (Aguilar, 1998; González & Barbosa-Ubarnes, 2012). Raramente en niños se ve la neurocisticercosis intraventricular que presenta hidrocefalia secundaria, con hipertensión endocraneal intermitente (Sequeda, Suley & Zárate, 2016).

En la presentación clínica se puede mostrar déficit motor focal, en relación con la localización del quiste. En este proceso son comunes la hemiparesia, la monoparesia y las anomalías oculomotoras, aunque la mayoría de los pacientes tienen un examen neurológico normal, se pueden presentar signos focales como déficit motor, ataxia, cerebelosa, movimientos involuntarios anormales y disfunción de tronco. Hay manifestaciones especiales, de acuerdo con la localización del parásito, como corea o parálisis de uno o varios nervios craneales. Una localización que puede ser diagnosticada durante la exploración física es la ocular, ya que, al observar el fondo de ojo, se puede ver el parásito en el espacio subretiniano o en el humor vítreo.

Al igual que con las demás infecciones se puede presentar encefalitis con fiebre, cefalea, náusea y vómito, asociada con trastornos conductuales, irritabilidad y somnolencia, que puede llegar, incluso, al coma, con manifestaciones de meningitis o de hipertensión endocraneal, pero que raramente en niños se ve la neurocisticercosis intraventricular que presenta hidrocefalia secundaria, con hipertensión endocraneal intermitente y sin signos de focalización (Sequeda, Suley & Zárate, 2016).

Daño cognitivo asociado

Es importante la revisión sistémica de los procesos cognitivos en daño cerebral por procesos infecciosos por agentes diversos, con el fin de comprender la magnitud de los cambios estructurales posibles desde patologías comunes y aparentemente inocuas hasta otras más complejas como la encefalitis japonesa, HIV, malaria, cuyos sobrevivientes cuentan desde sus componentes cerebrales y mentales una historia de cambio, de fragilidad, pero de capacidad compensatoria y adaptativa.

Se ha establecido la relación que existe entre estos y la capacidad inflamatoria celular como uno de tantos mecanismos de defensa, pero esta actividad inflamatoria, sostenida en el tiempo, bien sea por proceso infeccioso refractario, o por hiperreacción inmunitaria, pone en desventaja a las estructuras adyacentes, neuronas y neuroglía. Es así como diversos estudios han evidenciado una correlación entre la inflamación del

sistema nervioso central y déficits cognitivos ligados a su vez al trastorno del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, y otros síndromes neuropsiquiátricos (Lee *et al.*, 2019).

Aun estableciendo ese tipo de relación, no está claro el papel de las infecciones del sistema nervioso central en factores cognitivos específicos, Lee *et al.* (2019) mencionan, por ejemplo, que es difícil establecer si la infección bacteriana prenatal está relacionada específicamente a los aspectos neurocognitivos de estos trastornos y que tampoco se ha establecido si la fuerza de esta asociación varía en función de la gravedad de las infecciones.

La evidencia epidemiológica y preclínica que sugiere que la vulnerabilidad a las alteraciones mediadas por infecciones en el desarrollo del cerebro fetal y la psicopatología posnatal varía con el momento gestacional de la exposición infecciosa (Meyer, Nyffeler & Engler, 2006). Primero, los cambios fisiológicos experimentados por la madre durante el embarazo pueden influir en el patrón de respuestas inmunes en la descendencia. En segundo lugar, se espera que la vulnerabilidad del feto a las anomalías del neurodesarrollo mediadas por infecciones dependa fundamentalmente en la etapa de desarrollo fetal (Sullivan *et al.*, 2006). Así, la exposición a agentes infecciosos por parte de la madre y la etapa de desarrollo en la que se encuentre el feto, serán dos factores principales a tomar en cuenta al momento de estudiar las alteraciones cognitivas que se puedan presentar.

En una revisión hecha por Ortiz (2019) se hace referencia a que, dependiendo del agente de infección, se observará sintomatología diferenciada.

En esta revisión se concluye que en que en el grupo de los Arbovirus (dengue, chikungunya y encefalitis japonesa), solo se tienen información de los sobrevivientes de la encefalitis japonesa, quienes alrededor de 30 % a 50 % tienen secuelas neurológicas, psiquiátricas o cognitivas; son descritas como fatales.

En infecciones por Herpes, la consecuencia cognitiva para encefalitis incluye deterioro de la memoria en un 69 %; para virus Varicela Zoster VZV los resultados a nivel cognitivo no han sido concluyentes; y en infecciones por citomegalovirus congénito se relaciona con retraso global del desarrollo en el 50 % de los niños afectados. En VIH se ha visto deterioro neurocognitivo asintomático, desorden neurocognitivo leve y demencia asociada. Por su parte, el Poliomavirus, con gran afinidad por el SNC, tanto en niños como en adultos, podría provocar distorsiones en diferentes vías neurales

importantes para la atención, con consecuencias como inatención o hiperactividad. El Zika virus, puede ocasionar microcefalia en el feto, y presentan alteración en el aprendizaje espacial y la memoria.

Del mismo modo, Hung *et al.* (2018) hacen referencia a que infecciones por virus en el sistema nervioso central pueden tener efectos deteriorantes para el desarrollo del cerebro, pero el efecto de infecciones comunes menos virulentas no está claro; no obstante, el desarrollo del cerebro es demasiado sensible a la neuroinflamación inducida por virus.

Gómez (2016) hace referencia a que una encefalitis viral aguda en los niños puede causar secuelas motoras, psiquiátricas y cognitivas importantes, siendo los síntomas más frecuentes el deterioro motor, presencia de crisis epilépticas, dolor de cabeza, irritabilidad y cambios de personalidad. En cuanto al área cognitiva, refiere síntomas residuales sobre todo en dificultades mnésicas y de concentración. Niños con antecedentes de encefalitis, principalmente por herpes simple, tienen una mayor prevalencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como problemas de aprendizaje (Fowler *et al.*, 2010; Michaeli *et al.*, 2014).

En lo que refiere a las infecciones bacterianas, en un estudio con niños de siete años que tuvieron una infección bacteriana prenatal, se exploraron las posibles relaciones de la infección bacteriana prenatal y las medidas de rendimiento cognitivo con la hipótesis de que variarían en función de severidad, tiempo gestacional y sexo de la descendencia. Lee *et al.* (2019) encontraron que el tipo más grave de infección bacteriana resultó en una mayor reducción en las puntuaciones medias de CI a los siete años, además de que la exposición durante el tercer trimestre a una infección bacteriana multisistémica predijo mayores déficits cognitivos infantiles que las exposiciones anteriores o ninguna exposición (Lee *et al.*, 2019). Estos hallazgos en este estudio subrayan el papel potencial de la infección bacteriana prenatal en la trayectoria de desarrollo de las funciones cognitivas.

En su revisión, Ortiz (2019) describe que posterior a la presencia de sepsis o envenenamiento de la sangre, y a la meningitis neonatal, puede presentarse retraso del desarrollo, dificultades para el aprendizaje, y meningitis. La sepsis por sí misma, produce encefalopatía asociada, con rápida disfunción de la memoria y subsecuentemente confusión y coma. Los sobrevivientes a septicemia podrían desarrollar alto riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo; la meningitis bacteriana

propiamente dicha, produce en los niños daños relacionados con deterioro cognitivo ligado a bajo coeficiente intelectual, limitaciones académicas y disfunción ejecutiva.

Conclusión

Las infecciones congénitas y en etapas posteriores del desarrollo pueden incidir en un déficit en el desarrollo cognitivo y que, aunque estos signos no sean observables en estas etapas, se pueden encontrar a largo plazo. Estos déficits se verán influidos por el agente de la infección, su gravedad y el tratamiento que se les dé. El daño por infecciones se considera de tipo difuso por lo que se pueden encontrar alteraciones cognitivas de tipo global o generalizadas.

Referencias bibliográficas

- AGUILAR, F. 1998. Perfil de la neurocisticercosis en niños mexicanos. *Cirugía y cirujanos* 66(3): 89-98.
- AGUT, H. 2016. Infecciones virales du système nerveux central chez l'homme. *Anales de Biología clínica* 74(1): 55-67.
- BLECK, T. P. 2013. Bacterial Meningitis and Other Nonviral Infections of the Nervous System Central nervous system Meningitis Spinal cord Bacteria Fungi. *Critical Care Clinics* 29(4): 975-987.
- COUREUIL, M.; LÉCUYER, H.; BOURDOULOUS, S. & NASSIF, X. 2017. A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nature Reviews Microbiology* 15(3): 149-159.
- FARKASH, E.; WEINTRAUB, A. Y.; SERGIENKO, R.; WIZNITZER, A.; ZLOTNIK, A. & SHEINER, E. 2012. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Europe Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 162(1): 24-27.
- FOWLER, A.; STÖDBERG, T.; ERIKSSON, M. & WICKSTRÖM, R. 2010. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics* 126(4): 828-35.
- GÓMEZ, E. 2016. Características clínicas, psiquiátricas y cognitivas de la encefalitis infecciosa. En: Rodríguez, M.; Calvillo, M. & Cabrera, T. *Neuropsicología clínica hospitalaria*. El Manual Moderno, Ciudad de México, p. 175-183.

- GONZÁLEZ, T. & BARBOSA-UBARNES, M. 2012. Neurocisticercosis en la edad pediátrica: descripción y experiencia de cinco años. *Revista Ciencias Biomédicas* 3(2): 217-25.
- GIRARD, R. 2010. Infecciones parasitarias del sistema nervioso central. *Synapsis* 3(1): 5-9.
- LEE, Y. H.; PAPANDONATOS, G. D.; SAVITZ, D. A.; HEINDEL, W. C. & BUKA, S. L. 2019. Effects of prenatal bacterial infection on cognitive performance in early childhood. *Paediatric and Perinatal epidemiology* 34(1): 70-79.
- LÓPEZ, M. G.; PÉREZ, V. F. & TOMÉ, M. I. G. 2013. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la malaria. *Anales de pediatría* 78(2): 1-8.
- MACE, S. E. 2010. Central Nervous System Infections as a Cause of an Altered Mental Status? What is the Pathogen Growing in Your Central Nervous System? *Emergency Medicine Clinics* 28(3): 535-570.
- MCCARTHY, M. W.; KALASAUSKAS, D.; PETRAITIS, V.; PETRAITIENE, R. & WALSH, T. J. 2017. Fungal Infections of the Central Nervous System in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 6(3): 123-133.
- MEYER, U.; NYFFELER, M. & ENGLER, A. 2006. The Time of Prenatal Immune Challenge Determines the Specificity of Inflammation-Mediated Brain and Behavioral Pathology. *Journal of Neuroscience* 26(18): 4752-4762.
- MICHAELI, O.; KASSIS, I.; SHACHOR-MEYOUHAS, Y.; SHAHAR, E. & RAVID, S. 2014. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics* 133(3): 546-552.
- ORTIZ, J. C. 2019. Procesos cognitivos en daño cerebral por infección. *Psicoespacios* 13(22): 121-139
- PORTELLANO, J. A. 2005. *Introducción a la neuropsicología*. McGraw Hill, Madrid.
- RAMOS, J. T.; FRANCISCO, L. & DAOUD, Z. 2016. Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. *Revista Española de Quimioterapia* 29(59): 59-65.

- SAHU, R. N.; KUMAR, R. & MAHAPATRA, A. K. 2009. Central nervous system infection in the pediatric population. *Journal of Pediatric Neurosciences* 4(1): 20.
- SEQUEDA, J.; SULEY, I. & ZÁRATE, A. 2016. Neurocisticercosis en preescolares: presentación de caso. *Revista Ciencias de la Salud* 14(1): 123-130.
- SPATOLA, M. & DU PASQUIER, R. A. 2014. Immune system's role in viral encephalitis. *Revue Neurologique* 170(10): 577-583.
- STEINBACH, W, J. 2005. Pediatric aspergillosis: disease and treatment, differences in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24(4): 358-364.
- SULLIVAN, R.; WILSON, D. A.; FELDON, J.; YEE, B. K.; MEYER, U.; RICHTER-LEVIN, G. & BRAUN, K. 2006. The international society for developmental psychobiology annual meeting symposium: Impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Developmental Psychobiology: The Journal of the Internacional Society for Developmental Psychobiology* 48(7): 583-602.
- TÉLLEZ, M.; VILA, M.; BARBERO, P. & MONTOYA, J. 2013. Encefalitis virales en la infancia. *Actualización en neurología infantil* 73: 83-92.
- TESINI, B. 2018. *Sepsia neonatal. Manual MSD*. Disponible en: https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/toxoplasmosis-cong%C3%A9nita#v39251524_es
- TUNKEL, A. R. 2010. Approach to the patient with central nervous system infection. In: Mandell GM, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Elsevier, Philadelphia.
- YAMAMOTO, L.; TARGA, L. S.; SUMITA, L. M.; SHIMOKAWA, P. T.; RODRÍGUEZ, J. C.; KANUNFRE, K. A. & OKAY, T. S. 2017. Association of Parasite Load Levels in Amniotic Fluid with Clinical Outcome in Congenital Toxoplasmosis. *Obstetricia y Ginecología* 130(2): 335-345.
- ZAOUTIS, T. E.; PRASAD, P. A.; LOCALIO, A. R.; COFFIN, S. E.; WALSH, T. J. & GROSS, R. 2010. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clinical Infectious Diseases* 51(5): 38-45.