



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Virología: diagnóstico sindrómico de meningitis y encefalitis

Marta Domínguez-Gil^a, Arturo Artero^b, José Antonio Oteo^c y José María Eiros^{a,*}



^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de València, Valencia, España

^cDepartamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro—CIBIR de La Rioja, Logroño, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infecciones virales
Sistema nervioso
Diagnóstico virológico
Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

Las infecciones virales del sistema nervioso suponen un problema importante de salud. Se estima que la incidencia de meningitis viral en la población general oscila entre 5-17 casos por cada 100.000 habitantes y año en los países desarrollados. Se engloban bajo este epígrafe, cuadros clínicos muy variados que abarcan desde la meningitis hasta la encefalitis. Se efectúa una exposición de los agentes implicados en nuestro medio y se comenta su expresividad, cuyo curso en pacientes inmunocompetentes suele ser benigno. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos son el método de referencia para su diagnóstico etiológico. La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa y diagnóstico serológico de los principales arbovirus han aumentado las capacidades diagnósticas ante el ampliado espectro de estas entidades clínicas.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Virology: syndromic diagnosis of meningitis and encephalitis

ABSTRACT

Keywords:

Viral infections
Nervous system
Virological diagnosis
Nucleic acid amplification techniques

Viral infections of the nervous system represent a major health problem. It is estimated that the incidence of viral meningitis in the general population ranges from 5-17 cases per 100,000 inhabitants per year in developed countries. This heading encompasses highly varied clinical pictures, ranging from meningitis to encephalitis. This article presents the agents involved in our environment and discusses their expressiveness. In immunocompetent patients, the course of these infections is usually benign. Nucleic acid amplification techniques are the gold standard for their etiological diagnosis. The introduction of polymerase chain reaction and serological diagnosis of the main arboviruses has increased the diagnostic capabilities in a wide spectrum of these clinical entities.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmeiros@saludcastillayleon.es (J.M. Eiros).

De cara a establecer una aportación en el ámbito del diagnóstico "sindrómico" de las meningitis y encefalitis virales se aborda consecutivamente su etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas y las posibilidades de diagnóstico virológico.

Etiología y epidemiología

Las infecciones virales del sistema nervioso (SN) suponen un problema importante de salud por su elevada incidencia y gravedad. Aun considerando que en la mayoría de los casos tienen un carácter benigno y limitado en el tiempo, por su condición de enfermedades transmisibles, capacidad de provocar brotes epidémicos y el posible desenlace fatal o secuelas que originan pueden alcanzar una gran repercusión social.

Resulta muy difícil hacer una estimación global de su verdadero protagonismo en el contexto de la patología infecciosa que se asiste. Se engloban bajo este epígrafe cuadros clínicos muy variados que abarcan desde la afectación pura de las meninges o meningitis hasta la afectación del parénquima cerebral o encefalitis, con o sin afectación meníngea o meningoencefalitis. Si lo que se afecta es la médula espinal se hace referencia a mielitis, y si la afectación es de las raíces de los nervios periféricos o los pares craneales, el término empleado para aludir a ella es el de radiculitis. En ocasiones hay afectación múltiple y es posible emplear el término de meningoencefalorradiculitis, con o sin mielitis asociada.

Se estima que la incidencia de meningitis viral en la población general es de entre 5-17 casos por cada 100.000 habitantes y año en los países ricos, y es, con diferencia, la principal causa de las denominadas meningitis asépticas. En poblaciones especiales, como los pacientes inmunodeprimidos, esta incidencia puede ser mucho mayor^{1,2}. Por ser la población pediátrica la más afectada, la mayoría de los estudios se han realizado en este colectivo. Se estima que las meningitis virales son hasta 20 veces más frecuentes durante el primer año de vida y que disminuyen con la edad. También, y aunque depende del virus implicado, parece que la incidencia es algo mayor en varones que en mujeres. La lista de virus que pueden provocar infección del SN es muy amplia. En el caso de las meningitis, hay causas comunes en todo el mundo como los enterovirus no poliomielíticos y específicamente las causadas por los Coxsackie B y ciertos serotipos de virus Echo, que llegan a provocar alrededor del 86% de las meningitis en la población general y hasta más del 60% en niños menores de 3 años². Estas tienen un carácter estacional y son más frecuentes en los meses calurosos de verano y otoño, y pueden ocasionar brotes epidémicos³. Dentro de los enterovirus hay serotipos como el 68 y 71 que exhiben un marcado neurotropismo y provocan no solo casos de meningitis, con o sin cierto grado de afectación encefalítica, sino también cuadros similares a la poliomielitis y el síndrome de Guillain-Barré⁴.

En España, la situación no parece diferente a la del resto del mundo desarrollado, con los enterovirus no poliomielíticos a la cabeza en niños, seguidos de los virus herpes en jóvenes y adultos^{1,5-7}. Los virus herpes simplex 1 (VHS-1) y sobre todo el herpes simplex 2 (VHS-2), junto al virus de la varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), y el herpes humano tipo 6, causan aproximadamente el 4% de los casos de meningitis, sin que en este contexto se demuestre una estacionalidad. También se debe apuntar a la existencia de infecciones del SN que habían disminuido tras las campañas universales de vacunación y que, bien por fenómenos migratorios, fallos vacunales o bien por los movimientos antivasunas, están aflorando, como las provocadas por el virus de la parotiditis. Los varones entre 16 y 21 años son el grupo que más riesgo tiene de desarrollar meningitis por este agente que les afecta con mayor frecuencia que a las mujeres (ratio varón/mujer, 3:1) y que puede provocar brotes en colegios durante el invierno⁸. Por las razones antes expuestas, también se está observando un repunte a nivel mundial en los casos de meningitis provocada por el virus del sarampión. Las infecciones provocadas por el virus de la poliomielitis salvaje se han controlado en la mayor parte del mundo, pero desafortunadamente, y a pe-

sar de la existencia de vacunas efectivas, se siguen produciendo casos favorecidos entre otros factores por el integrismo religioso y las guerras.

Existen virus emergentes en algunas áreas geográficas que llegan a provocar grandes brotes epidémicos o sociocultural-religiosos. Es el ejemplo de lo que sucedió en Estados Unidos de América con el virus del Nilo Occidental (VWN), que también está afectando actualmente a Centroeuropa⁹, o el caso del virus Zika en las Américas y Asia con sus graves consecuencias¹⁰.

Las infecciones del SN se pueden adquirir por vías muy diferentes. La más frecuente es la vía orofecal, como la seguida por los enterovirus. Los adenovirus, aunque no suelen provocar meningitis en el paciente inmunocompetente, se transmiten por vía aérea. Pero también existen otras vías de gran trascendencia como la sexual, que transmite el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Este último causa meningitis aséptica durante la primo-infección y puede causar encefalitis subaguda-crónica en pacientes sin control inmunoviológico. Por vía sexual, también se puede adquirir el virus Zika, que puede desencadenar un síndrome de Guillain-Barré. Existen virus neurotrofos que se pueden adquirir mediante mordeduras de mamíferos, como es el caso de la rabia, o por contacto con roedores y sus excretas, como ocurre con el virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML).

Las infecciones del SN provocadas por virus transmitidos por artrópodos vectores (arbovirus), pueden llegar a constituir un porcentaje elevado de los casos de las infecciones sintomáticas del SN en algunas partes del mundo. Al ser transmitidas por dípteros y garrapatas son más frecuentes cuando estos están activos, es decir en primavera, verano y otoño. Además acontece con frecuencia que la meningitis va acompañada de cierto grado de encefalitis y/o de radiculitis. El hecho de conocer la distribución geográfica de las diferentes arbovirosis y endemismos de virus que presentan tropismo por el SN puede ser trascendental, pero prácticamente imposible. Se estima actualmente que unos 5.000 virus pueden ser transmitidos por artrópodos vectores. A nivel internacional, el de mayor distribución geográfica es el virus de la encefalitis japonesa B. En Estados Unidos de América, la arbovirosis que con más frecuencia afecta al SN es la denominada encefalitis de San Luis. Está bien documentado el problema actual en una gran parte del mundo con los virus Zika y del Nilo Occidental^{9,10}. Por estos motivos, ante un paciente que haya realizado viajes en las semanas/meses previos, se debe consultar un mapa de endemismos, ya que las posibilidades son muy variadas y el listado de potenciales agentes virales es creciente. En nuestro medio, las picaduras de diferentes especies de dípteros pueden transmitir el VWN y el virus Toscana. Este último se ha convertido en una de las causas más comunes de meningitis aséptica en algunas zonas de España¹¹. Por otro lado, la existencia en nuestro medio de especies invasoras de mosquito, como el *Aedes albopictus* (mosquito tigre), aumenta el riesgo de que puedan observarse casos esporádicos o pequeños brotes de infección por el virus Zika¹². Las garrapatas duras también pueden transmitir virus neurotrofos como el agente TBE (*tick-borne encephalitis*), ampliamente distribuido en Europa, del que en España solo se han descrito casos importados, a pesar de que el vector (*Ixodes ricinus*) se encuentra ampliamente distribuido en nuestro entorno¹². También se debe considerar la posible transmisión vertical de virus neurotrofos, el mejor ejemplo actual sería el del virus Zika, que provoca microcefalia con encefalitis muy grave en el feto y recién nacido¹⁰.

Los VHS-1 y VHS-2 son la principal causa de encefalitis no epidémica y de encefalitis con desenlace fatal en el mundo desarrollado. El VHS-2 es más frecuente en el neonato al infectarse en el canal del parto durante el alumbramiento y el VHS-1 en niños mayores de 3 meses y en adultos. Se afectan por igual ambos sexos y se han documentado dos picos de incidencia: uno en menores de 20 años que se achaca a la primoinfección y otro en mayores de 50 años por reactivación de una infección latente. Se estima que un tercio de los casos acontece en pacientes pediátricos¹³. Un capítulo aparte lo constituyen las denominadas mielopatías tropicales asociadas a las infecciones por retrovirus tales como el HTLV-1 (virus linfotrópico humano de células T tipo 1).

Manifestaciones clínicas

Las infecciones virales del SN ocasionan dos síndromes clínicos: las meningitis y las encefalitis¹⁴. Desde un punto de vista asistencial es importante distinguirlos, ya que su etiología y tratamiento suelen ser diferentes. No obstante, en ocasiones algunos agentes ocasionan cuadros de solapamiento con afectación simultánea de las meninges y del parénquima cerebral (meningoencefalitis). Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, también se puede afectar la médula espinal y los nervios craneales y raíces de los nervios que salen de la médula, ocasionando meningorradiculitis, mielitis, encefalomielitis, etc.

En general, el curso clínico de la meningitis viral es benigno. El comienzo suele cursar de forma aguda con fiebre, cefalea frontal o retroorbitaria, fotofobia y rigidez de nuca. Estas manifestaciones clínicas son similares a las de las meningitis bacterianas, si bien con frecuencia los signos clínicos son menos prominentes y su curso autolimitado. En ocasiones existe alteración del estado mental, pero no suele ser profundo ni llegar al coma, como tampoco suelen producirse convulsiones, a no ser que exista también encefalitis. Otras veces, el curso es bifásico. También es frecuente la existencia de otros síntomas de afectación sistémica como mialgias, anorexia o malestar general. En el caso de coexistir manifestaciones digestivas, estas consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. Pueden acentuar otras manifestaciones acompañantes como pleurodinia, pericarditis o exantemas.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele revelar un líquido claro con pleocitosis de predominio linfocitario (25-500 células/ μ l), aunque ocasionalmente en los primeros días puede existir incremento de leucocitos polimorfonucleares, discreta elevación de las proteínas (20-80 mg/100 ml) y valores de glucosa normales. Estas características son comunes a otras meningitis asépticas, como las provocadas por *Borrelia burgdorferi*, y en ocasiones también se pueden observar en las meningitis bacterianas truncadas¹. Algunos virus con tropismo por el SN, ocasionalmente causan meningitis subagudas o crónicas (> 4 semanas de duración), como es el caso del virus de la parotiditis, VIH, echovirus, VHS o VCML.

La clínica de las encefalitis se diferencia de las meningitis virales por la existencia de alteraciones de las funciones cerebrales superiores. El cuadro clínico se caracteriza por una enfermedad febril aguda, acompañada de manifestaciones derivadas de la afectación encefálica: confusión, agitación, alucinaciones, alteraciones de la conducta, disminución del nivel de conciencia (incluso coma), convulsiones y signos neurológicos focales (debilidad, parálisis de pares craneales, ataxia, afasia, movimientos involuntarios, etc.). Pueden objetivarse hiponatremia por secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética), diabetes insípida y alteraciones de la termorregulación. Las convulsiones son más frecuentes que en las meningitis. Los signos de irritación meníngea no están presentes, a no ser que se trate de una meningoencefalitis. Los reflejos osteotendinosos pueden estar exaltados y aparecer reflejos patológicos. El examen del LCR se muestra similar al de las meningitis virales¹⁵.

El VHS-1 es la causa más frecuente de encefalitis viral grave en nuestro entorno. Su comienzo suele ser agudo, y la alteración de la función cerebral resulta de tal grado que habitualmente no se puede obtener una anamnesis detallada a partir del propio paciente. Se acompaña de fiebre, cefalea y síntomas focales característicos de afectación del lóbulo temporal. Otras manifestaciones neurológicas son las producidas por la afectación de las meninges, SN autónomo a nivel sacro, mielitis transversa, o el síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica craneal (p. ej., parálisis de Bell).

Las manifestaciones clínicas de las encefalitis por arbovirus, aunque dependen del virus causante, se caracterizan por una fase prodrómica con síntomas inespecíficos —fiebre con dolores musculares, artalgias, molestias digestivas o respiratorias— seguida de la fase de

encefalitis, que en los casos más graves ocasionan paresias, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal y coma.

Existen encefalitis de curso crónico como la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* producida por el poliomavirus JC. Este virus exhibe tropismo por los oligodendrocitos y ocasiona lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca cerebral. Afecta casi exclusivamente a pacientes con inmunodeficiencia (SIDA, neoplasias oncohematológicas, trasplante de órganos, etc.). Recientemente se están describiendo casos en sujetos tratados con diversos anticuerpos monoclonales (natalizumab, efalizumab, rituximab, etc.). Cursa con déficits visuales (hemianopsia homónima), deterioro cognitivo, déficits motores, convulsiones y ataxia. La resonancia magnética cerebral detecta lesiones múltiples de desmielinización en la sustancia blanca que no suelen captar contraste ni producir efecto masa¹⁶. La *panencefalitis esclerosante subaguda* es un síndrome desmielinizante fatal muy poco frecuente, que se presenta en niños o adultos jóvenes y acontece 7-10 años después de un sarampión. Parece ser consecuencia de la infección persistente de un virus mutante en el SN. Cursa con alteraciones del humor y de la personalidad, con progresión hasta deterioro cognitivo grave, convulsiones, ataxia y tetraparesia espástica¹⁷.

Diagnóstico virológico

A diferencia del diagnóstico de las meningitis bacterianas, en el que el *gold standard* reside en el cultivo del LCR, en las infecciones virales del SN provocadas por virus, este presenta bajo rendimiento, y se ha sustituido por las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), que en la actualidad son el método de referencia para el diagnóstico de estas infecciones¹⁸. La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y diagnóstico serológico de los principales arbovirus han aumentado las capacidades diagnósticas ante el ampliado espectro de estas entidades clínicas.

El diagnóstico definitivo de las meningitis virales se establece demostrando la presencia del agente etiológico en el LCR. Esto no siempre es posible por métodos directos, por lo que en ocasiones cabe recurrir a métodos indirectos como la serología. Así, la detección de agentes etiológicos en localizaciones diferentes al LCR (obedeciendo a su patogenia y replicación, p. ej., en faringe, o a su eliminación a través de las heces) o la documentación de anticuerpos mediante determinaciones serológicas, orientan hacia un diagnóstico probable y no definitivo de este tipo de infecciones¹⁹.

La serología puede ser útil en el diagnóstico de algunas meningitis virales, como las originadas por el VVZ, virus Toscana, VWN y VCML a partir de suero o de LCR, ya sea por demostración de IgM específica en suero, por seroconversión de IgG entre suero de fase aguda y fase convaleciente o por producción de anticuerpos específicos a nivel intratecal^{19,20}. En algunos casos, las pruebas serológicas pueden ser las únicas que permitan realizar un diagnóstico, ya que las TAAN tienen poca rentabilidad pasados los primeros días de la infección, como sucede en muchos arbovirus²⁰.

Las TAAN proporcionan mayor sensibilidad y rapidez que el cultivo, son más sencillas de realizar y representan actualmente el método de elección en el diagnóstico de las meningitis asépticas a partir de LCR. Disponer de esta metodología diagnóstica permite obtener resultados de manera precoz y fiable, lo que puede repercutir de manera importante en el abordaje del cuadro clínico, puesto que racionaliza en muchas ocasiones el ingreso hospitalario y reduce tratamientos antibióticos innecesarios¹⁹. Actualmente existen equipos comerciales con marcado de Conformidad Europea para los patógenos más relevantes como los enterovirus, VHS y VVZ. La mayoría están basados en PCR a tiempo real (PCR TR) y muchos de ellos se encuentran parcial o totalmente automatizados. Se dispone también de métodos múltiples que integran todo el proceso en sistemas cerrados, ofrecen resultados muy rápidos, presentan características operacionales intrínsecas adecuadas (alta especificidad y sensibilidad), son fáciles de realizar y pueden estar accesibles en hospitales de di-

Tabla 1
Diagnóstico microbiológico de meningitis-encefalitis virales

Agente etiológico viral	Procedimiento diagnóstico	Muestra de elección
VHS-1 y VHS-2	TAAN VHS-1 y VHS-2	LCR
Enterovirus	TAAN enterovirus	LCR
Parechovirus	TAAN parechovirus	LCR
VWN	IgM VWN	LCR y/o suero
	TAAN VWN	LCR y/o suero
Otros arbovirus	IgM e IgG específicos	LCR y/o suero
VVZ	TAAN VVZ	LCR o plasma
	IgM e IgG VVZ	LCR y/o suero
VEB	TAAN VEB	LCR o plasma
	Anticuerpos VEB, IgG e IgM, EBNA VCA	LCR y/o suero
CMV	TAAN CMV	LCR o plasma
	IgM e IgG CMV	LCR y/o suero
VHH-6	TAAN VHH-6	LCR
Virus JC	TAAN virus JC	LCR
VP	IgM e IgG	Suero
		LCR
	Cultivo viral y TAAN	LCR
Virus de la rubéola		Frotis mucosa oral o saliva
	IgM e IgG	LCR y/o suero
	Cultivo viral y TAAN	LCR, orina
Virus de la gripe A/B		Frotis faríngeo
	Inmunofluorescencia directa y cultivo o TAAN	Hisopo nasofaríngeo u otras muestras respiratorias
Adenovirus	Inmunofluorescencia directa y cultivo o TAAN	Hisopo nasofaríngeo u otras muestras respiratorias
	TAAN adenovirus	LCR o plasma
Virus de la rabia	Antígeno virus de la rabia, inmunofluorescencia directa	Biopsia piel de la nuca
	TAAN virus de la rabia	Saliva
	Anticuerpos antirrábicos	LCR y suero
VCML	IgM e IgG, IFA	LCR y/o suero
Virus Zika	Anticuerpos Zika	LCR y/o suero
	TAAN Zika	LCR, plasma, suero, orina

CMV: citomegalovirus; EBNA: antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr ; IFA: inmunofluorescencia indirecta; Ig: inmunoglobulinas; JC: John Cunningham; LCR: líquido cefalorraquídeo; TAAN: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos; VCA: antígeno de la cápside viral; VCML: virus de la coriomeningitis linfocitaria; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-6: virus del herpes humano 6; VHS: virus del herpes simple; VP: virus de la parotiditis; VVZ: virus de la varicela zóster; VWN: virus del Nilo Occidental

Adaptada de referencia 24.

ferentes perfiles de actividad y complejidad^{21,22}. Existen métodos comercializados, totalmente automatizados para detección de enterovirus, que amplifican regiones conservadas del genoma viral (pudiendo detectar cualquier serotipo descrito de enterovirus), como el sistema GeneXpert® EV (Cepheid, Sunnyvale, Estados Unidos), que integra extracción de ARN, transcripción reversa y PCR en un mismo cartucho de reacción²³.

En ausencia de datos que apunten claramente hacia un determinado agente, en nuestro medio debe plantearse un cribado para enterovirus, VHS y VVZ, en las encefalitis y meningoencefalitis. Existen sistemas comerciales de PCR múltiple que detectan virus de la familia *Herpesviridae* en una misma reacción (VHS-1, VHS-2 y VVZ). En pacientes inmunodeprimidos procedería incluir el estudio de CMV y del virus de Epstein-Barr. Durante los meses cálidos en los que existe actividad del vector del virus Toscana, el estudio podría completarse con PCR para él. Si se sospecha una infección por el virus de la rabia, puede detectarse el virus por PCR TR en LCR, saliva y biopsia de la piel de la nuca. En los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, la única técnica capaz de proporcionar un diagnóstico es la PCR para virus JC en el LCR, sin embargo, para la panencefalitis esclerosante subaguda no hay trabajos que muestren un buen rendimiento de la PCR TR en esta muestra. En la tabla 1 se representan los principales virus implicados en meningitis-encefalitis, las técnicas diagnósticas disponibles para su diagnóstico y las muestras más recomendadas^{12,24,25}.

En octubre del año 2015, la Food and Drug Administration autorizó el primer panel meningitis/encefalitis para la detección de 14 patógenos más comunes responsables de meningitis o encefalitis adquiridas en comunidad incluyendo virus, bacterias y levaduras del SN (FilmArray®)¹². La técnica se realiza en 1 h y los patógenos incluidos en el panel son: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, CMV, enterovirus, VHS-1, VHS-2, herpesvirus humano-6, parechovirus humano, VVZ y *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*.

Las técnicas de secuenciación masiva permiten el análisis del virus y, a medida que se profundice en su conocimiento, algunos de los conceptos patogénicos que actualmente se consideran establecidos sufrirán sin duda un replanteamiento²⁶. Además, la dificultad de interpretación de datos y los costes asociados con esta metodología condicionan su empleo generalizado en el ámbito de la microbiología diagnóstica asistencial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Oteo JA. Acute aseptic meningitis. Many causes to consider. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:359-60.
- Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull.* 2006;75-76:1-14.
- Juliá ML, Colomina J, Domínguez V, Orta N, Guerrero A. Brote de meningitis por enterovirus serotipo 30 en la Comunidad Valenciana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:263-8.
- Möhn N, Skripuletz T, Stangel M. Neurological complications of infections with (novel) enteroviruses. *Nervenarzt.* 2018;89:1320-31.
- De Ory F, Avellón A, Echeverría JE, Sánchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M, et al. Viral infections of central nervous system: A prospective study. *J Med Virol.* 2013;85:554-62.
- García-Estévez DA. Meningitis víricas en adultos en un hospital comarcal. *Rev Neurol.* 2015;60:527-8.
- Floren-Zabala L, Chamizo-López FJ, Eisman-Maraver A, Pérez-González C, De Ory-Manchón F, Trallero-Maso G, et al. Meningitis aséptica en la población adulta. Etiología y utilidad de las técnicas moleculares en el manejo clínico del paciente. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:361-6.
- Rhie K, Park HK, Kim YS, Yeom JS, Park JS, Seo JH, et al. Factors associated with mumps meningitis and the possible impact of vaccination. *Korean J Pediatr.* 2016;59:24-9.
- ECDC. Weekly updates: 2019 West Nile virus transmission season [consultado 8-10-2019]. [https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data-ecdc](https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc)

10. Amaral P, Resende de Carvalho L, Hernandes Rocha TA, Da Silva NC, Vissoci JRN. Geospatial modeling of microcephaly and zika virus spread patterns in Brazil. *PLoS One* 2019;14:e0222668.
11. Navarro JM, Pérez-Ruiz MM, Sanbonmatsu-Gámez S. Virus Toscana y Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:16-7.
12. Portillo A, Ruiz-Arondo I, Oteo JA. Arthropods as vectors of transmissible diseases in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:450-9.
13. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006;71:141-8.
14. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med.* 1990;323:242-50.
15. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al; International Encephalitis Consortium. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic, algorithms, and priorities in encephalitis. Consensus statement of the International encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1114-28.
16. Del Valle L, Piña-Oviedo S. Human Polyomavirus JCPyV and its role in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and oncogenesis. *Front Oncol.* 2019;9:711.
17. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019;29:e2058.
18. Neshar L, Hadi CM, Salazar L, Wootton SH, Garey K, Lasco T, et al. Epidemiology of meningitis with a negative CSF Gram stain: under-utilization of available diagnostic tests. *Epidemiol Infect.* 2016;144:189-97.
19. Navarro Marí JM, Pérez Ruiz M, Vicente Anza D. Diagnóstico de laboratorio de las meningitis linfocitarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Supl 1:56-61.
20. Polage CR, Cohen SH. State-of-the-Art Microbiologic Testing for Community-Acquired Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1197-202.
21. Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual A, Garnacho-Montero J, et al; MagicBullet Working Group. Application of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1213.e1-e4.
22. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Rapid identification of microorganisms from sterile body fluids by use of FilmArray. *J Clin Microbiol.* 2015;53:710-2.
23. Kost CB, Rogers B, Oberste S, Robinson C, Eaves BL, Leos K, et al. Multicenter beta trial of the GeneXpert Enterovirus assay. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1081-6.
24. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:e1-94.
25. Hanson KE. The first fully automated molecular diagnostic panel for meningitis and encephalitis: how well does it perform, and when should it be used? *J Clin Microbiol.* 2016;54:2222-4.
26. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, Arevalo S, Yu G, Neuhaus J, et al. Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. *N Engl J Med.* 2019;380:2327-40.