

11233



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA  
Y NEUROCIURGLA  
DR. MANUEL VELASCO SUAREZ**

“ASPECTOS CLINICOS,  
ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y DE IMAGEN DE  
PACIENTES CON ENCEFALITIS VIRAL EN EL INNN”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**N E U R O L O G O**  
P R E S E N T A ;  
**DRA. ANGELICA MARIA ISUNZA TORRES**

ASESOR: DR. JOSE LUIS SOTO HERNANDEZ  
DR. CARLOS G. CANTU BRITO

284393



Universidad Nacional  
Autónoma de México



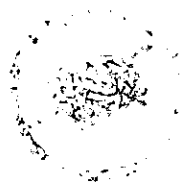
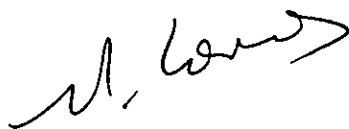
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

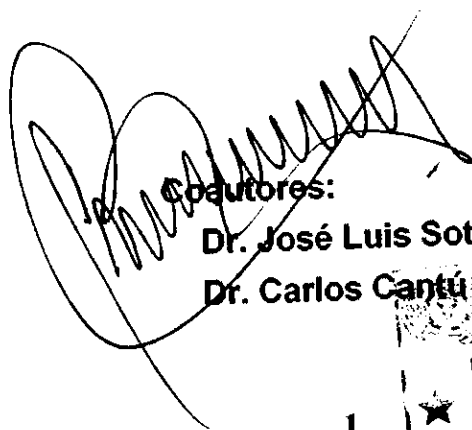
**“ASPECTOS CLINICOS  
ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y DE  
IMAGEN DE PACIENTES CON ENCEFALITIS  
VIRAL EN EL INNN”.**



INSTITUTO VENEZOLANO DE  
NEUROLOGIA Y  
PSIQUIATRIA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEUROLOGO PRESENTA:**

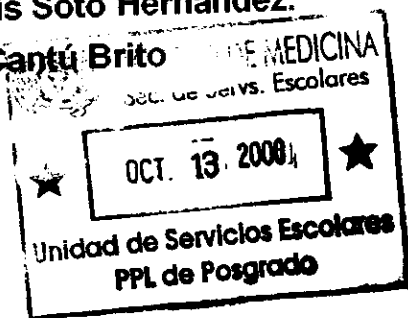
**Dra. Angélica Ma. Isunza Torres.**



**Coadutores:**

**Dr. José Luis Soto Hernández.**

**Dr. Carlos Cantú Brito**



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Luis Soto Hernández y al Dr. Carlos Cantú Brito por su paciencia, consejos y colaboración en la realización del presente trabajo.

Al Dr. Jaime Ramos Peek neurofisiólogo y amigo, por colaborar en la revisión de los estudios electroencefalográficos.

A la Dra. Maritza Pacheco quien colaboró en la revisión de los estudios de neuroimagen

Al Dr. Luis Dávila Maldonado por habernos brindado su amistad y por su orientación y enseñanzas.

**A todos los profesores del servicio de neurología por dedicarnos su tiempo y aportar sus conocimientos.**

A los Dres. Fernando Barinagarrementería, Enrique Otero y Luis Amaya por ser nuestros profesores y amigos.

A Marco y Juan Antonio por apoyarme y darme la fuerza necesaria para seguir en éste camino.

A mis padres y hermanos, en especial a Juan por el apoyo moral incondicional.

# INDICE

	Tema	Página
1.	Título.....	1
2.	Agradecimientos.....	2
3.	Indice.....	3
4.	Introducción.....	4
5.	Historia.....	5
6.	Patogénesis.....	6
7.	Microbiología.....	8
8.	Epidemiología.....	15
9.	Cuadro clínico.....	18
10.	Diagnóstico.....	21
11.	Tratamiento.....	25
12.	Pronóstico.....	26
13.	Objetivos.....	26
14.	Material y métodos.....	27
15.	Resultados.....	28
16.	Conclusiones.....	45
17.	Bibliografía.....	47

## INTRODUCCION

La encefalitis viral es una infección del Sistema Nervioso Central (SNC) que afecta principalmente al parénquima cerebral, tanto sustancia gris como sustancia blanca, en algunos casos la afección es solo supratentorial y en otros puede afectar predominantemente al tallo cerebral.

La etiología varía según la región de que se trate. En nuestro país los virus más frecuentemente encontrados son algunos enterovirus y herpesvirus.

El diagnóstico clínico de encefalitis viral se sustenta en un cuadro clínico en el que predominan las alteraciones en funciones mentales que pueden ser desde trastornos de la personalidad hasta el delirium y alteraciones del estado de conciencia, cefalea, fiebre, y crisis convulsivas, se apoya en métodos paraclínicos como estudio del LCR, detección de anticuerpos en sangre, LCR, estudios de neuroimagen (TAC, IRM) y EEG.

No existe un tratamiento específico para la mayoría de los agentes virales a excepción de la encefalitis herpética, sin embargo, se ha utilizado Aciclovir a dosis de 30 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 15 días con buenos resultados, el resto solo recibe tratamiento sintomático y cuidados de enfermería para evitar complicaciones.

La profilaxis se realiza mediante vacunas de virus vivos atenuados o por medio de partículas virales antigénicas como en el caso del sarampión, encefalitis japonesa y virus Tick Borna. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos a corto o mediano plazo.

El objetivo de este estudio es describir el cuadro clínico, los hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen de los pacientes con encefalitis viral hospitalizados en los años 1993 a 1999 para identificar variables que indiquen mala evolución.

## HISTORIA

Las enfermedades virales datan desde tiempos antes de Cristo, los antiguos egipcios dibujaban deformidades en las extremidades inferiores manifestando secuelas de poliomielitis paralítica.

Los griegos identificaron la relación de la mordedura del perro furioso con la aparición de la rabia.

Hamilton en 1790 describe un caso de encefalitis rápidamente fatal precedido por orquitis y parotiditis la cual había sido descrita por Hipócrates en el siglo V d. C.

En los años 1700 Y 1800, se observó aumento en la incidencia de la parotiditis en grupos con hacinamiento (orfanatos, prisiones, campos militares, etc.) durante la primera guerra mundial. La parotiditis fue la primera causa de pérdida de soldados de las tropas americanas en Francia.

En 1934 se demostró que la causa es un virus y se transmite a monos mediante saliva humana.

En 1955 se introdujo al país la vacuna Salk y en 1960 la Sabin contra la poliomielitis disminuyendo dramáticamente el número de casos.

Los primeros informes acerca del virus Herpes Simple fueron dados por la Mathewson's Comission en 1926.

## PATOGENESIS

En los últimos años se tiene mayor conocimiento sobre la patogénesis de las infecciones virales debido a la utilización de nuevas técnicas de aislamiento e identificación, como el microscopio electrónico, las técnicas de inmunohistoquímica, cultivos de virus en células humanas o in vitro, y el estudio del genoma etc.

Actualmente se conoce que existen enfermedades que pueden presentarse con períodos de incubación prolongados por permanecer el virus latente en el huésped.

Hasta antes de la segunda guerra mundial se consideraba que los virus podían producir enfermedades como la poliomielitis o la influenza, posteriormente se identificaron enfermedades con ciclos regulares como el herpes labial y genital.

Es importante identificar los factores y mecanismos de defensa del virus y del huésped para explicar la patogénesis; la edad del huésped es importante ya que algunos virus pueden atravesar la placenta y alcanzar el feto alterando el desarrollo normal de su organismo o produciendo muertes fetales o neonatales.

Algunos virus tienen predilección por algunos grupos de edades como el de la encefalitis de California por los niños o la encefalopatía esponjiforme en los ancianos, aún con todo, la protección del huésped con sus barreras naturales impiden que la afección al sistema nervioso sea muy frecuente y cuando éstas se dañan aparece la enfermedad.

En la antigüedad, a la encefalitis viral se le conocía como "fiebres cerebrales". Algunas infecciones como la poliomielitis se relacionaban con condiciones del medio ambiente como la pobreza y la mala higiene, posteriormente se relacionó con la edad, predominando en la infancia tardía y la etapa adulta, y al hacerse epidémica se observó que la mayor incidencia era en verano con diseminación vía ano-mano-boca, sobre todo en los niños pequeños.



Hay algunos virus que se denominan neurotropos por su afinidad hacia las neuronas, como el Herpes tipo I Y II, el virus de la varicela zoster, Epstein Barr, citomegalovirus, virus de la poliomielitis virus de la rabia y algunos arbovirus sobre todo en personas con inmunodeficiencia.

El virus de la varicela zoster tiene afinidad por las neuronas sensitivas periféricas, el herpes simple por las neuronas de las partes mediales de los lóbulos temporales, etc.(16).

## MICROBIOLOGIA

La partícula viral típica tiene un núcleo o zona central de ácido nucléico (ARN O ADN), el genoma viral codifica las proteínas estructurales y enzimas, el ácido nucléico está rodeado de una envoltura proteica única o doble que forman la nucleocápside con formas icosaédricas y helicoidales, simétricas.

Muchos virus tienen una cubierta rodeando la nucleocápside formada de proteínas del virus y de lípidos y carbohidratos del huésped utilizando sus membranas celulares para la gemación, algunas de las proteínas de su superficie son hemagglutininas, otras actúan como enzimas para la síntesis de ARN mensajero.

La primera clasificación de los virus se hizo sobre la base de su tamaño o a la capacidad de pasar por un filtro poroso. La siguiente clasificación fue en base a su tropismo hacia algún tejido o a sus características epidemiológicas, actualmente se clasifican según factores genéticos, fisicoquímicos y biológicos como el tipo y estructura del ácido nucléico, el tamaño y naturaleza estructural del virión, la simetría de la cápside, su composición y la presencia o ausencia de una cubierta.

También se tomó en cuenta la estrategia del virus para la replicación entendiéndose ésta como el proceso mediante el cual los virus infectan las células susceptibles, reproducen su material, sus estructuras genómicas se congregan y liberan una descendencia infecciosa.

Se reconoce un periodo de eclipse que se presenta con la adsorción de las partículas virales por la célula diana y termina hasta que la progenie del virus comienza a formarse, esto puede suceder en horas o días.

El desnudamiento es la fase en que el virus elimina o disgrega parte o la totalidad de la cápside viral para la transducción o transcripción del genoma, una vez finalizada la replicación los virus deben ensamblarse y ser liberados por las células del huésped. En la mayoría de los casos los virus se acumulan en la célula y salen

juntos al ser lisada ésta, detienen la producción de proteínas celulares y alteran su citoesqueleto y membrana.

Los signos y síntomas de la enfermedad son el resultado de la culminación de una serie de interacciones entre el virus y el huésped, una vez que el virus alcanza el tejido diana debe infectarlo y lograr una replicación satisfactoria en una población susceptible de células huésped.

Para transmitir el virus a otro huésped el virus tuvo que evitar las respuestas inmunitarias del huésped y una amplia serie de mecanismos defensivos. El período de incubación varía de días, meses o incluso años, la mayoría produce enfermedades de manera aguda o subaguda, algunos otros como el herpes zoster produce una enfermedad recidivante a largo plazo y el virus JC que produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva, aprovechando un descenso en los mecanismos inmunológicos.

La mayoría de los casos se transmiten en forma horizontal, la propagación vertical ocurre cuando la madre infecta al feto in útero.

La infección viral se inicia con la entrada del virus al huésped a través de la piel, torrente sanguíneo, por algunas picaduras de vectores, por mucosas, piel lacerada, córneas, piquetes de agujas, epitelio respiratorio y tubo digestivo. Las barreras naturales del huésped como el moco, inmunoglobulinas, algunas enzimas, macrófagos alveolares e intestinales y células citolíticas tienen que ser evadidas (15).

Para propagarse hasta las células diana, los virus utilizan la vía linfática, hematógena, axonal y la olfatoria siendo la principal la vía hematógena que se acompaña de síntomas prodrómicos. Una vez que alcanza el tejido diana debe infectar a la población de células susceptibles, esto requiere de una interacción entre ciertas estructuras virales y los receptores celulares del huésped para los virus (proteínas virales de fijación) y finalmente a través de mecanismos virales de amplificación se lesionan las células.

Los factores de protección del huésped son los anticuerpos conocidos como neutralizantes que actúan inhibiendo las fases de fijación, penetración y desnudamiento del virus, provocan aglomeración de los viriones y aceleran su degradación en las vesículas o incrementan la opsonización de los virus con la fagocitosis posterior. Los virus pueden desencadenar la activación

del complemento por las dos vías, activan anticuerpos que actúan como opsoninas y propician la fagocitosis.

La inmunidad celular se produce con las células citolíticas que se pegan a las células infectadas y las destruyen con enzimas para evitar la replicación, esto se ve favorecido por los interferones y algunas glucoproteínas virales.

Tienen actividad máxima a los dos o tres días y preceden a la aparición de anticuerpos (7 días). Universalmente la fiebre es un método que impide que algunos virus que se replican normalmente a la temperatura corporal normal (herpes) lo hagan.

Los interferones son sustancias liberadas por los leucocitos, (más de una docena de interferones alfa o leucocitarios) y por los fibroblastos (interferon beta o fibroblástico).

Los virus se unen a anticuerpos formando complejos inmunes que estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos policlonales contra antígenos no relacionados con el virus inicial y, además, contra células del mismo huésped por medio de mimetismo molecular.

Los inmunocomplejos pueden aglutinarse y obstruir la microcirculación y membranas basales de diversos tejidos.

En el caso del Sistema Nervioso Central (SNC), la primera célula afectada es la célula endotelial de los capilares cerebrales. El citomegalovirus (CMV) y el virus del sarampión crecen en los leucocitos circulantes que al migrar en el tejido nervioso llevan el virus en él, una vez adentro se diseminan por contigüidad a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), de hecho, algunos virus entran por el endotelio de los plexos coroides el cual tiene uniones discontinuas.

Otra vía de acceso es por el axón o sus dendritas, esto se observó al utilizar anticuerpos fluorescentes que se adherían a dichos virus.

Launes y cols han estudiado la patogénesis del daño neuronal en la encefalitis viral y postulan que los neurotransmisores excitotóxicos, especialmente el glutamato pueden jugar un papel importante ya que se observó un incremento en los niveles de glutamato y glicina en pacientes con encefalitis comparados con pacientes que tenían otro tipo de lesión cerebral (infartos,

enfermedades desmielinizantes) así como niveles bajos de taurina (27).

En algunas infecciones virales, la transmisión de persona a persona puede ser a través de un enfermo agudo o crónico o de la madre al feto, aerosoles, contaminación fecal-oral, contacto sexual o inoculación directa mediante agujas infectadas con productos sanguíneos.

En un estornudo o un golpe de tos se pueden producir de 90,000 a 2 millones de partículas, transmitiéndose la infección vía aérea. En la mayor parte de los virus no se conoce la dosis infectante, en la gripe A, adenovirus y coxsackie A21 por ejemplo, se necesitan solo 10 partículas.

En muchos tipos de enfermedades el vector es un insecto o un animal infectado, el hombre es el huésped final.

Según Takasu (37), las infecciones virales del sistema nervioso se pueden clasificar de diferentes formas según el sitio donde produce los cambios patológicos, según el tipo de células que infecta, según la especie del virus, la rapidez con que se desarrollen las manifestaciones clínicas y la duración de la latencia. Así se clasifican en meningitis, encefalitis, mielitis y neuritis si ataca a las neuronas, células gliales o ambas.

Estas enfermedades pueden ser producidas por especies como los papovavirus, herpesvirus, picornavirus, togavirus, rabdovirus, flavivirus, paramixovirus, arenavirus, buniavirus y retrovirus. Pueden producir enfermedades agudas, subagudas, crónicas y enfermedades progresivas.

El virus del sarampión causa una enfermedad aguda autolimitada dejando inmunización, la encefalitis post infecciosa puede presentarse inmediatamente o incluso años después como una enfermedad aguda en donde se encuentra persistencia del virus en el tejido con viriones intracelulares que dan una forma subaguda de encefalitis esclerosante, suprime la inmunidad del huésped dejándolo indefenso para ser infectado por otros oportunistas.

Se considera que en esto intervienen múltiples factores incluyendo interferencia con la síntesis de citoquinas, la inducción de factores solubles inhibitorios o apoptosis y señales negativas a las células T por las glicoproteínas virales expresadas en la

superficie de las células infectadas, particularmente en las dendritas (21,36).

En un estudio de cinco autopsias de niños fallecidos durante un episodio de sarampión se encontró afección de las células endoteliales cerebrales así como anticuerpos antiferritina revelando una microgliosis reactiva (39).

La mayoría de los casos de parotiditis ocurre entre marzo y abril con un comportamiento epidémico de cada 2-7 años. En 1967 se inventó la vacuna contra la parotiditis que disminuyó espectacularmente la incidencia de 200,000 a 4941 casos en 1981.

El virus de la parotiditis entra por el tracto respiratorio causando una infección sistémica, selectivamente, el sistema glandular (parótidas, testículos, ovarios y páncreas). Pertenece a los paramixovirus al igual que el virus del sarampión, parainfluenza y newcastle. Son virus de RNA que se replican en el citoplasma de las células y salen de ellas obteniendo una capa lipídica externa.

Entra por el tracto respiratorio, se replica localmente en los ganglios linfáticos, produce una viremia con diseminación a glándulas salivales y otras glándulas como testículos ovarios y mamas, y posteriormente va al sistema nervioso central con un periodo de incubación de 16 a 18 días, y un promedio de transmisibilidad de 7 días antes y 9 días después de la afección parotídea, se excreta a los 10-14 días después de la afección parotídea en el SNC.

Invade a los plexos coroides y se disemina por vía del LCR alcanzando las células endoteliales, parénquima y/o meninges y en neonatos puede producir hidrocefalia congénita(13). Al invadir el parénquima hay acúmulo de mononucleares perivasculares principalmente en la sustancia gris con infiltración leve en el parénquima cerebral de mononucleares y células gliales, a pesar de esto, el virus no es citolítico por lo que no produce destrucción de las neuronas infectadas.

Algunos virus pueden presentar un cuadro de encefalomyelitis post-infecciosa con desmielinización perivenular y acúmulos perivenulares mononucleares en el cerebro y médula espinal con una mortandad mayor.

Durante la infección hay producción de anticuerpos y linfocitos específicos contra virus de parotiditis, hay actividad de interferón en líquido cefalorraquídeo, la respuesta celular inmune contra los antígenos virales produce desmielinización y destrucción del SNC.

El virus de varicela zoster mide aproximadamente 200 nm de diámetro, es de doble cadena de DNA con peso molecular de 80-100 x 1000,000 daltons, es difícil su cultivo in vitro, afecta hasta un 95% de adolescentes y produce una infección primaria permaneciendo latente en el ganglio de la raíz dorsal.

El 5% se reactiva por estímulos también desconocidos produciendo un rash vesicular doloroso en la distribución de un dermatoma autolimitándose en pacientes no inmunocomprometidos.

Hay dos teorías por la cual puede producir enfermedad al SNC: uno es por afección directa al cerebelo, o por un proceso parainfeccioso mediado inmunológicamente que desencadena una serie de reacciones que van a alterar la fisiología normal del SNC.

Se han demostrado anticuerpos contra varicela zoster en el LCR de pacientes con exantema que tenían sintomatología de afección a SNC lo que sugiere invasión directa y replicabilidad del virus.

Se ha estudiado la patogénesis de los herpesvirus (virus del herpes simple 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus y Epstein Barr) los cuales afectan varios tipos de células, producen infecciones agudas o recurrentes, son virus de doble cadena de DNA, con peso molecular alto y gran homología entre ellos.

La primoinfección es más común en la infancia o adolescencia con gingivoestomatitis (VH1) e infecciones genitales (VH2) posteriormente la infección clínica puede manifestarse por radiculitis, meningitis, mielitis o encefalitis. En la primoinfección la invasión a las células epiteliales se sigue de transporte axoplásmico a diferentes partes por ejemplo ganglios de las raíces nerviosas.

La encefalitis herpética es la manifestación más común de este virus, se ha incrementado su incidencia en los últimos años, la mortandad es de moderada a alta en 30-70% según la serie revisada.

En la encefalitis herpética se han propuesto varias teorías de la patogénesis por ejemplo la introducción por el tracto olfatorio con primoinfección, la reactivación de una infección latente en el ganglio

trigémino etc. En la infección se producen cambios inflamatorios y necróticos de predominio en el lóbulo temporal y orbitofrontales, a veces en el tallo cerebral hay edema, afección a sustancia gris y blanca y síndrome de herniación, posteriormente se ha visto en sobrevivientes atrofia cerebral.

Microscópicamente se observa infiltrado linfocitario perivascular y microglial, típicamente hay cuerpos de inclusión (Cowdry tipo A) en neuronas y células gliales que se observan en el microscopio electrónico.

En la encefalitis japonesa, los virus son fagocitados y degradados por los neutrófilos quienes inducen el factor derivado de macrófagos que aumentan las señales oxidativas intracelulares generando superóxido por activación del NADPH que produce peróxido de hidrógeno, esto es máximo a los 7 días de la infección(20).

La encefalitis por enterovirus puede ser primaria cuando hay una invasión directa del cerebro, o secundaria a procesos parainfecciosos o postinfecciosos, produciendo una reacción inflamatoria perivenular que ocasiona placas de desmielinización, ésto es más frecuente con poliovirus 1-3, coxsackie A2, 5-7 y 9, coxsackie B1-6, echovirus 2-4, 6, 7, 9, 11, 14, 17-19, 25, enterovirus 71.

El numero de pacientes afectados es variable, hay años en los que se presenta con mayor frecuencia que otros, en caso de poliovirus se afecta además, el tallo cerebral incluyendo la formación reticular (10).



## EPIDEMIOLOGIA

Hay virus con una estructura bien definida que pueden producir cuadros clínicos muy similares como el virus de la parotiditis y los enterovirus que, además, son los virus que causan meningitis en el humano con mas frecuencia. En el caso de las encefalitis los porcentajes de incidencia son:

enterovirus	23%
parotiditis	2%
arbovirus	30%
herpes simple	27%
sarampión	0.3%
varicela	8% (7)

El virus echó y los coxsackie tienen el mismo patrón de los poliovirus, se presentan más en áreas tropicales, climas templados, en verano o principios de otoño.

Dentro de las familias de los enterovirus hay una subfamilia (especie-específica) de picornavirus (de pico=pequeño) de poco material genético de RNA, y los rinovirus (que se replican en el sistema respiratorio superior).

Los enterovirus son icosaédricos de 22-30 nm de diámetro, son no-encapsulados, se replican en el citoplasma de células infectadas e inhiben la producción de proteínas lesionando las células por medio de citolisis liberando los enterovirus al espacio extracelular (coxsackievirus, poliovirus, echovirus, y nuevos enterovirus se han aislado del tracto gastrointestinal).

Zadorozhnaia y cols en Ucrania realizaron un estudio de 20 años en pacientes con diferentes diagnósticos y controles sanos en los cuales se aislaron diferentes serotipos de enterovirus que demostraron el potencial patológico de estos (14).

Se describen 66 serotipos de enterovirus y 3 de poliovirus que infectan a los humanos (48). En Cuba, Bello reporta casos de meningoencefalitis por enterovirus de 1990-1994 en donde se aislaron del LCR virus y se cultivaron en fibroblastos humanos encontrando virus echo 4, 6, 9, 11 y 30 y coxsackie b 1, 2, 3, 4, 5 y 6 (50).

La infección por el virus de la parotiditis es la causa más común de meningitis aséptica y encefalitis leve en EE.UU. siendo su único huésped el hombre.

La encefalitis japonesa como una enfermedad endémica en Taiwan creó la necesidad de un programa de vacunación masiva en 1968 así como mejoría en sus condiciones de vida.

Las últimas tres décadas la epidemiología es la misma, el virus se amplifica en puercos y se transmite a los humanos posteriormente en forma endémica.

Con la vacuna la incidencia y prevalencia ha disminuido notoriamente de una incidencia de 2.05 por 100,000 habitantes en 1967 hasta 0.03% en 1997. Aquéllas personas que han recibido dos vacunas la eficacia de la misma alcanza el 85%. Hay casos esporádicos confirmados por toda la isla, la distribución por edades es principalmente en niños y adultos jóvenes (31).

Misra UK y cols realizaron un estudio epidemiológico evaluando 28 pacientes con encefalitis japonesa diagnosticados por clínica, neuroimagen, laboratorio y electrofisiología, encontrando un mal pronóstico en 4 de ellos que fallecieron a los seis meses. El resto quedó con un alto grado de dependencia. Las variables de mala evolución fueron edad, escala de Glasgow baja al ingreso y alteración de los reflejos normales en forma temprana (22).

Los virus del serogrupo de California son mosquito-virus que afectan a los cinco continentes. Se mantienen y reproducen por vectores (mosquito) y por huéspedes (mamíferos). Viven en ambientes tropicales cerca de ríos, valles, desiertos boreales, etc.

En 1993, el serogrupo de California causó el 71% de todos los casos de enfermedades por arbovirus. En los estados unidos, principalmente La Crosse con 30-180 casos al año y de 8- 30% de todas las encefalitis (36).

La encefalitis por virus Tick Borna es de las más severas de los arbovirus transmitida por pulgas, con una mortandad de 0.7- 2 % en la forma de Europa central. Se recomienda inmunización en zonas endémicas. Puede coexistir con otros virus (19).

El incremento en los casos de SIDA ha demostrado ser un factor propicio para la aparición de nuevas enfermedades virales, como enterovirus 70 con una enfermedad parecida a la poliomielitis, el virus de la encefalitis de California en el oeste medio de los Estados Unidos, enfermedad de Lyme en el este de los estados unidos y la encefalopatía esponjiforme en el Reino Unido (38).

La incidencia y la frecuencia de la variedad de agentes virales dependen de algunos factores como el área geográfica, la edad y el estado de salud de la población. En los lugares donde no hay arbovirus las infecciones predominantes son varicela, herpes simple, parotiditis y enterovirus (43).

En un estudio de Bello y cols se reportaron las causas epidémicas en Cuba de meningoencefalitis de los años de 1990 a 1995 en 1458 pacientes, reportando tres epidemias, la primera por coxsackievirus A9 (90-91), la segunda por echovirus 30 (1994), y la tercera por coxsackievirus B5(1995) .(42).

En un estudio prospectivo en Suecia, se revisaron 27 pacientes con diagnóstico de encefalitis viral, se realizó detección de anticuerpos contra algunos de los agentes virales y PCR para algunos herpesvirus y adenovirus. Se encontraron 10 pacientes con herpes simple tipo 1, un paciente con varicela zoster, uno con virus Tick Borna y dos con influenza A, 13 permanecieron sin diagnóstico (45).

## CUADRO CLINICO

El cuadro clínico es muy similar en la mayoría de las encefalitis virales con cefalea, alteraciones en las funciones mentales, fotofobia, papiledema, rigidez de nuca, signos focales como afasia, hemiparesia, fiebre, alteración del estado de conciencia, y crisis convulsivas. La exploración puede proporcionar pocos datos, pero la distinción en signos focales y signos difusos es importante ya que la primera tiene peor pronóstico (12).

Los enterovirus pueden dar cuadros clínicos diferentes como meningitis aséptica, encefalitis, enfermedad paralítica, ataxia cerebelosa aguda, infecciones crónicas, etc. Los pacientes pueden tener como pródromo un cuadro gripal, posteriormente en forma abrupta, hay alteración del estado mental, confusión, letargia, somnolencia, estupor, desorientación, agitación, alucinaciones, crisis convulsivas, fiebre y signos meníngeos.

Menos comunmente hay datos de focalización como afasia, hemiparesia o movimientos involuntarios, el promedio de estancia hospitalaria es de 3-4 semanas, puede haber signos neurológicos focales que es una forma de encefalitis "focal", así como ataxia cerebelosa por poliovirus, coxsackievirus y echovirus.

El 5-25% de los pacientes infectados por el virus de la parotiditis presenta meningitis aséptica con cuadro clínico similar al de los enterovirus, con dolor frontal o retro-orbitario, fiebre, escalofrío, fotofobia dolor, rigidez en la nuca, somnolencia, temblor, delirio, confusión y crisis convulsivas, en raros casos hemiplejía con Babinski, arreflexia, mareo, vértigo, ataxia, disartria, diplopia, estupor y coma.

El período de latencia es de una semana después de la afección parotídea o del cuadro meníngeo, y en caso de una recaída posterior se relaciona con mecanismos post-infecciosos de tipo inmunológico. Raramente se puede presentar mielitis transversa, encefalomielitis, ceguera cortical y ataxia cerebelosa (11).

El 1-2 % presenta paraplejía, el 1-5% presenta sordera, síndrome de Guillain Barre y parálisis facial. La mayoría son cuadros clínicos muy leves y no dejan secuelas.

El virus de la varicela zoster produce la enfermedad exantemática conocida como varicela y el herpes zoster el cual es recurrente, en forma poco frecuente produce alteraciones del sistema nervioso central (ataxia cerebelosa, meningoencefalitis, mielitis transversa y meningitis aséptica).

En una serie de 57 pacientes estudiada por Johnson y Milbourne, el 50% de los casos con afección neurológica tenía ataxia cerebelosa en un promedio de 2 días a menos de 2 semanas posteriores a la aparición del rash, más comunmente coexistían con el rash. Los signos y síntomas de afección neurológica incluyen cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca, y ataxia, raramente crisis convulsivas.

La mortalidad es del 0-5% por complicaciones como neumonía. La meningoencefalitis es menos común. Solo un 40% de los pacientes con varicela tienen afección a SNC, pueden iniciar de 11 días a algunas semanas después del rash, con cefalea, fiebre, vómito, alteraciones sensitivas, el 29-52% pueden tener afección de nervios craneales, afasia o hemiplejía.

La mortalidad varía de 0-35%. El virus no se aísla de cerebros infectados en necropsias ni tiene datos distintivos, asemejan a los de la encefalitis alérgica experimental, mostrando algunas áreas de desmielinización y algunos autores han reportado inclusiones intranucleares.

El herpes zoster puede producir encefalitis, herpes zoster oftálmico, mielitis, neuropatía craneal, polirradiculitis, etc. Predomina en pacientes con inmunocompromiso, edad avanzada, etc. El cuadro clínico es igual que el de otras infecciones virales, con alteraciones de las funciones mentales, puede o no haber fiebre, hay alucinaciones, meningismo, ataxia, crisis convulsivas, alteraciones del estado de alerta, déficit motor u otro dato de focalización en la primera o segunda semana de la manifestación cutánea o sin ella.

Szychowska en 1997 describió el caso de un paciente con meningoencefalitis por herpes simple durante una epidemia de neuroinfección por enterovirus haciéndose el diagnóstico por métodos de neuroimagen (TAC), que respondió al tratamiento con aciclovir y cuyos niveles de IgG e IgM contra virus herpes estaban altos. Esto reafirma la necesidad de complementar con estudios

paraclínicos un diagnóstico y no establecer un diagnóstico sobre la base de la epidemiología prevaleciente ( 2 ).

En Japón el virus EV71 causa cerebelitis, la afección de nervios craneales se ve mas frecuente con el virus EV70, la mielitis transversa con el virus de la Polio y Coxsackievirus, la hemiplejía aguda infantil en el virus Coxsackie B3 así como síndrome de opsoclonus-mioclonus y Guillain barre.

El enterovirus 71 produce una infección conocida como mano-pie-boca en niños, se caracteriza principalmente por un cuadro febril con vomito y lesiones ulceradas de mucosas y vesículas en el dorso de las manos y pies. La enfermedad inicial se resuelve pero algunas veces ocurre un cuadro de meningitis aséptica, encefalomiелitis o una parálisis flácida aguda similar a la poliomiелitis.

En 1998 una forma epidémica en Taiwan produjo complicaciones como rombencefalitis, con un rango de mortalidad del 14%, el síntoma más frecuente fué sacudidas mioclónicas y la resonancia usualmente mostró afección del tallo cerebral (40).

## DIAGNOSTICO

Algunas enfermedades virales como las exantemáticas pueden diagnosticarse fácilmente, en otros casos sólo se identifica un grupo de virus como los agentes patógenos más probables de las enfermedades.

La importancia de un diagnóstico más preciso es poder dar un tratamiento oportuno ya que existen cada vez mas antivirales que son activos para ciertos tipo de virus. El diagnóstico final requiere el aislamiento del virus en animales o cultivo de tejidos, la identificación del virus o el hallazgo de antígenos específicos, ácidos nucleicos virales en los tejidos o líquidos corporales y la realización de reacciones serológicas específicas.

Además del cuadro clínico, el examen del LCR como ya se ha mencionado es importante como método de diagnostico rápido, en él se puede realizar un examen citológico y citoquímico en el cual frecuentemente observamos la presencia de pleocitosis leve, usualmente menor de 100 células, con predominio de neutrófilos en etapas tempranas y posteriormente de mononucleares en un termino de 24 a 48 horas del primero.

Las proteínas en liquido cefalorraquídeo también se elevan en forma leve a menos de 100 y la glucosa es normal excepto en algunos casos de herpesvirus en que puede estar por debajo de lo normal. Se han utilizado métodos de detección de anticuerpos a través de Elisa (inmunoensayo enzimático), inmunofluorescencia de anticuerpos etc. con la finalidad de orientar hacia un diagnóstico rápido para un tratamiento oportuno.

La prueba de Elisa modificada para IgG contra enterovirus hace posible la determinación de anticuerpos en el LCR y suero haciendo posible un diagnóstico rápido de neuroinfección por reconocimiento de la producción local de las inmunoglobulinas (29).

Binduga y cols encontraron que la prueba modificada de Elisa IgG puede dar un diagnóstico rápido de neuroinfecciones por enterovirus (29).

En la infección por el virus de la parotiditis los exámenes de laboratorio presentan una cuenta leucocitaria normal pero con

linfocitosis, el líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis linfocítica de 25-500 células/mm<sup>3</sup>, ocasionalmente hay más de 1000 células y en un 20-25% predominan los neutrófilos en forma temprana.

Las proteínas son normales o ligeramente elevadas, hay IgG específicas oligoclonales, la glucosa es normal, y en un 5-10% esta disminuida, los anticuerpos son aislados de saliva o de la orofaringe en la primera semana y en la segunda semana de orina.

También se utilizan otras técnicas de detección como complemento o hemaglutinación. Hay pocas diferencias con otras infecciones virales para su diagnóstico excepto por las manifestaciones extraneuronales y la presencia de hipertrofia parotídea.

En la varicela zoster el LCR muestra pleocitosis linfocítica de leve a moderada (menor de 100 cel/mm<sup>3</sup>) con hiperproteinorraquia (menor de 200 mg/dl), el EEG puede ser difuso anormal y tener datos de focalización y actividad epileptiforme aun sin crisis que persisten en 43% al año.

Se midió beta 2 microglobulina en niños con encefalitis viral por el virus de la parotiditis o enterovirus a las 24 y 48 horas del inicio del tratamiento y al término de éste (10 días), encontrándose significativamente elevada por lo que se propone como método diagnóstico (28).

Los niveles de beta 2 microglobulina en sangre y LCR fueron realizados en pacientes con encefalitis viral, meningitis bacteriana y controles sanos, encontrándose significativamente altos en los pacientes con encefalitis viral, sobre todo a las 24-48 horas de evolución (28).

El uso de métodos de PCR se hace en investigación para detectar el genoma de algunos virus como enterovirus y poliovirus demostrando ser una prueba útil cuando los cultivos son negativos tanto en la enfermedad aguda como en la persistente (41).

En el Reino Unido se realizaron métodos de detección por PCR para virus herpes simple tipo 1 y 2, varicela zoster y enterovirus con resultados satisfactorios en sensibilidad y especificidad, ellos encontraron una alta incidencia de herpes simple tipo 2 en los casos de meningitis aséptica (44).



En el futuro los métodos de detección por PCR podrían ofrecer un diagnóstico rápido para ofrecer tratamiento oportuno en los casos en donde se requiera (46).

En pacientes con encefalitis debe tomarse además aspirado nasofaríngeo, raspado de piel y/o mucosas, muestras de heces, sangre y orina ya que ayudan al diagnóstico de la primoinfección, y ante sospecha de rabia tomar muestras de saliva.

El aislamiento del virus puede hacerse en cultivos de células embrión de huevo y algunos animales como las crías del ratón.

En el herpes zoster la punción lumbar muestra aumento de la presión de apertura, pleocitosis linfocítica con hiperproteorraquia y glucorraquia normal y anticuerpos IgG específicos oligoclonales aunque un 40% de los pacientes tienen líquido normal, se han aislado tanto virus herpes simple 1 como 2.

El EEG se muestra lento difuso con o sin focalización temporal, puede haber complejos periódicos de punta-onda lenta al segundo o quinto día, hay complejos asimétricos o unilaterales relacionándolos con resultados fatales siendo incluso mejor para diagnóstico que la TAC, no así para la IRM donde ya se pueden identificar datos relacionados con edema. la tac puede ser normal o mostrar hipodensidades temporales o datos de edema en un 64% con pérdida de surcos en la convexidad, disminución de cisternas peritronculares o sólo pérdida de relación entre sustancia gris y blanca o reforzamiento giral en el 50%.

El virus herpes se cultiva de cerebros infectados encontrándose inclusiones celulares en algunos casos, se pueden encontrar también anticuerpos específicos contra el virus herpes.

En la infección por virus EV70-71 el LCR puede tener elevación de la tensión inicial con pleocitosis a expensas de polimorfonucleares que cambian en 24-48 horas a mononucleares por lo que se sugiere repetir la punción lumbar en 48 horas en caso de duda diagnóstica.

Las células varían de 100 hasta menos de 1000, las proteínas están ligeramente elevadas y la glucosa normal o ligeramente disminuida, el electroencefalograma muestra lentificación leve a moderada, difuso o solo con asimetrías leves, la TAC es normal (9).

En la mayoría de las infecciones del SNC por virus los estudios de imagen no son patognomónicos pero ayudan a excluir otros diagnósticos. Se ha descrito entre los hallazgos de TAC edema que consiste en disminución de los surcos de la convexidad o disminución de los espacios subaracnoideos en cisternas de la base o cisura de Silvio en TAC simple así como un reforzamiento giral o cisternal anormal a la administración del medio de contraste.

La IRM también demuestra edema sobre todo en las imágenes en T2 en que se observa imagen de vidrio destucido en centros semiovais o hiperintensidades focales en otras áreas de sustancia blanca así como aumento de volumen, en otros casos se observa atrofia y leucomalasia (47,32). Al administrar gadolinio encontramos también un reforzamiento cisternal o giral además de reforzamientos focales como es el caso de la encefalitis herpética. En el caso de los adenovirus, la imágenes del T2 pueden mostrar hiperintensidades en tallo y en cerebelo así como reforzamiento y efecto de masa (35).

Si bien estos estudios pueden ser normales en casos de encefalitis viral no herpética, su ventaja es excluir otras patologías con cuadros clínicos similares que ofrezcan datos más precisos en los estudios de imagen.

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral han demostrado ser útiles sólo en aquellas infecciones que lesionan estructuras de tallo encontrándose una inversión en la relación de las amplitudes de la onda I/V(33).

El SPECT ha mostrado utilidad en algunos casos, se ha ensayado sobre todo en la encefalitis por virus Tick Borna donde Gunther y cols realizaron una correlación del curso clínico y resultados del SPECT encontrando disminución del flujo sanguíneo cerebral en un 50% a las 6 semanas de evolución y del 46% al año (23).

Balita encontró en la encefalitis japonesa hipoperfusión talámica, frontal y en núcleo lenticular en 10 pacientes(34).

En casos esporádicos de duda diagnóstica y rápido deterioro del paciente la biopsia cerebral constituye un método diagnóstico adecuado sobre todo en panencefalitis esclerosante subaguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, herpes simple y panencefalitis rubeólica progresiva.

## TRATAMIENTO

El tratamiento profiláctico de algunas infecciones virales son por medio de prevención con vacunas compuestas de virus inactivados, atenuados o que contienen subunidades virales. Se dispone de vacunas inactivadas con formalina para rabia, virus de la gripe y los poliovirus, así como la de subunidades de hepatitis B.

Al menos en la gripe se ha visto una disminución en la frecuencia o gravedad de la enfermedad en el 60-80% de los pacientes vacunados. Desafortunadamente 1 de cada 100,000 vacunados con vacuna porcina desarrollo síndrome de Guillain Barre.

Las vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola se administran juntas con más del 90% de efecto protector, la aplicación solo de la vacuna de sarampión puede producir en casos raros encefalitis (<1 en un millón) pero también ha reducido la incidencia de PESSA.

Para la parotiditis se emplea la cepa Jeryl Lynn B atenuada excepto en inmunosuprimidos o en niños alérgicos al huevo.

Hay una nueva técnica de vacunación con adenovirus no atenuados ingeridos en comprimidos con capa entérica que produce una infección asintomática que va seguida de inmunidad.

En Japón se creó una vacuna europea contra la encefalitis por virus Tick Borna (Oshima 5-10) sin embargo solo ha sido probada hasta el momento en ratones demostrando ser benéfica en cuanto a generar inmunidad completa (17).

Otras vacunas fueron empleadas en monos Rhesus, conocidas como Nyvac y Alvac también contra encefalitis japonesa demostrando ser seguras e inmunogénicas protegiendo de la encefalitis (18). También hay reportes de que la vacuna previene la enfermedad por mecanismos desconocidos aunque no previene la infección, ya que se ha detectado la presencia de virus en la sangre esto se cree que se debe a la falta de una proteína viral que no tiene la vacuna y que se expresa en la replicación viral(26).

No hay un tratamiento específico para la mayoría de las infecciones virales. En el caso de la encefalitis herpética se ha demostrado un efecto benéfico del aciclovir que es un inhibidor

potente y selectivo de ciertos herpesvirus como el del herpes simple 1 y 2, el virus varicela zoster y el virus epstein barr (siendo relativamente ineficaz en las infecciones por CMV).

Limita el daño al SNC cuando se administra oportunamente a la dosis de 30 mg/ kg /día dividido en 3 dosis IV durante 15 días, la segunda opción es la vidarabina IV a dosis de 15 mg/kg/ día en venoclisis continua durante 12 horas por 10 días (32).

En el caso de infección por citomegalovirus el tratamiento ideal es con ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante 14 a 21 días, luego 5 mg/kg/día como mantenimiento.

El resto del tratamiento es sintomático para evitar los periodos de agitación con antipsicóticos, evitar las crisis convulsivas con antiepilépticos de los cuales el mas utilizado es la difenilhidantoína, apoyo nutricional, de higiene, fisioterapia, etc.

## PRONOSTICO

En nuestro país la mortalidad por encefalitis viral es baja, no así las secuelas que incluyen predominantemente alteración de funciones mentales, movimientos anormales, epilepsia, etc. algunas de ellas reversibles con el tiempo. Se ha encontrado evidencia de que el parkinsonismo post encefalítico, se debe a la afección del cuerpo estriado, mayor en el putamen esto se ha observado con PET con fluoro-dopa donde hay disminución de la misma en forma bilateral y simétrica al igual que en el parkinson idiopático (37).

potente y selectivo de ciertos herpesvirus como el del herpes simple 1 y 2, el virus varicela zoster y el virus epstein barr (siendo relativamente ineficaz en las infecciones por CMV).

Limita el daño al SNC cuando se administra oportunamente a la dosis de 30 mg/ kg /día dividido en 3 dosis IV durante 15 días, la segunda opción es la vidarabina IV a dosis de 15 mg/kg/ día en venoclísis continua durante 12 horas por 10 días (32).

En el caso de infección por citomegalovirus el tratamiento ideal es con ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante 14 a 21 días, luego 5 mg/kg/día como mantenimiento.

El resto del tratamiento es sintomático para evitar los periodos de agitación con antipsicóticos, evitar las crisis convulsivas con antiepilépticos de los cuales el mas utilizado es la difenilhidantoína, apoyo nutricional, de higiene, fisioterapia, etc.

## PRONOSTICO

En nuestro país la mortalidad por encefalitis viral es baja, no así las secuelas que incluyen predominantemente alteración de funciones mentales, movimientos anormales, epilepsia, etc. algunas de ellas reversibles con el tiempo. Se ha encontrado evidencia de que el parkinsonismo post encefalítico, se debe a la afección del cuerpo estriado, mayor en el putamen esto se ha observado con PET con fluoro-dopa donde hay disminución de la misma en forma bilateral y simétrica al igual que en el parkinson idiopático (37).

## OBJETIVOS

El presente estudio pretende describir en forma retrospectiva, los casos de encefalitis viral hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el período que comprende enero de 1993 a agosto de 1999.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos así como electroencefalograma de todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis viral hospitalizados en el área de infectología del INNN desde Enero del 1993 hasta Agosto de 1999.

Se vaciaron los datos en una hoja de recolección prediseñada tanto para los valores clínicos y electrofisiológicos como de neuroimagen.

Se realizó posteriormente una base de datos utilizando D-Base III.

Se analizaron los resultados en SPSS y epi6-info para cálculo de frecuencias y valor de P mediante t de student y chi cuadrada.

## OBJETIVOS

El presente estudio pretende describir en forma retrospectiva, los casos de encefalitis viral hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el periodo que comprende enero de 1993 a agosto de 1999.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos así como electroencefalograma de todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis viral hospitalizados en el área de infectología del INNN desde Enero del 1993 hasta Agosto de 1999.

Se vaciaron los datos en una hoja de recolección prediseñada tanto para los valores clínicos y electrofisiológicos como de neuroimagen.

Se realizó posteriormente una base de datos utilizando D-Base III.

Se analizaron los resultados en SPSS y epi6-info para cálculo de frecuencias y valor de P mediante t de student y chi cuadrada.

## RESULTADOS

De 84 pacientes que ingresaron al servicio de neuroinfectología entre Marzo de 1993 y Agosto de 1999, se excluyeron 14 por tener expediente incompleto o por cambio de diagnóstico durante su evolución. De 70 pacientes restantes, 38 fueron hombres (54.3%) y 32 fueron mujeres (45.7%), con un promedio de edad de 27.8 años con una desviación estándar de 12.16.

El 71.5% fueron menores de 30 años (21 mujeres y 29 hombres) y el 28.5% fueron mayores de 30 años (9 hombres y 11 mujeres).

Los ingresos por año fueron:

en 1993 10 pacientes  
en 1994 11 pacientes  
en 1995 9 pacientes  
  
en 1996 9 pacientes  
en 1997 13 pacientes  
en 1998 14 pacientes  
en 1999 4 pacientes

Estos representó un promedio de 10 ingresos por año en el servicio de neuroinfectología y el 3.04% del total del ingresos al instituto.

Con respecto a la fecha de ingreso se observó un comportamiento casi uniforme:

Primavera 18 pacientes (27.3%)  
Verano 13 pacientes (19.7%)  
Otoño 16 pacientes (24.2%)  
Invierno 19 pacientes (28.8%).



Dentro de los antecedentes relevantes se observó que los pacientes habían cursado en algún momento de su vida con algunas infecciones como fiebre tifoidea, sinusitis, gastroenteritis, varicela, infección de vías urinarias, faringoamigdalitis, hepatitis y sólo un paciente había presentado un cuadro de encefalitis previamente. Otros antecedentes fueron drogadicción y depresión.

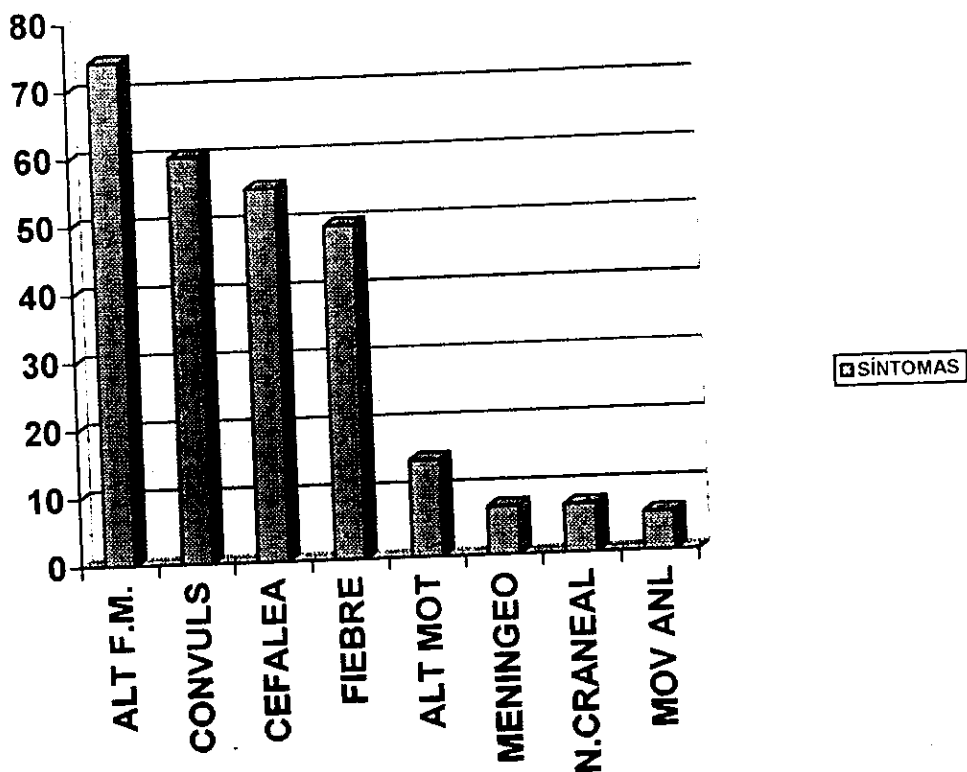
Las enfermedades concomitantes de los pacientes hospitalizados fueron: infección de vías respiratorias, varicela en un caso, rubéola un caso, diabetes mellitus, candidiasis oral, gastroenteritis, SIDA.

El tipo de inicio se clasificó como súbito o gradual siendo predominantemente súbito en 64.3% y gradual en 34.3%, y no valorable en 1.4 %.

El tipo de evolución se clasificó como progresivo en el 88.6%, recurrente el 4.3% y de otro tipo en el 7.1%.

El tiempo de evolución del padecimiento desde el inicio de los síntomas hasta su llegada al Instituto fué de menos de una semana el 44.3%, de 1-2 semanas el 22.9%, de 2-3 semanas el 24.3% y mas de 3 semanas el 8.5%.

Los síntomas presentados al ingreso fueron: alteración en funciones mentales (74.3%), síndrome convulsivo (60%), síndrome cefalálgico (55.1%), síndrome febril (49.3%), déficit motor (14.3%), síndrome meníngeo (7.1%), alteraciones de nervios craneales (7.1%), movimientos anormales\* (5.7%).



Los movimientos anormales fueron crisis convulsivas, temblor, movimientos carfológicos, tics, crisis parciales motoras, distonías y discinesias.

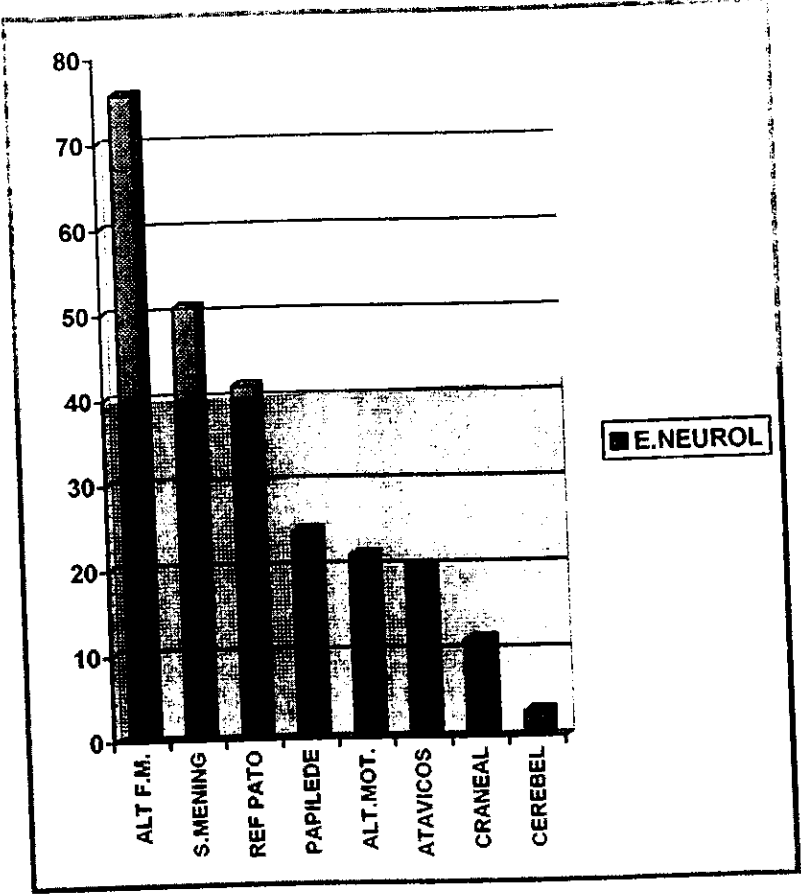
El estado de conciencia se clasificó como sin afección en el 70%, somnoliento en el 17.1% y con estupor en el 12.9%.

A su llegada al Instituto y durante su última consulta se aplicó la escala de karnofsky obteniéndose la siguiente:

Calificación	% ingreso	ultimaconsulta
20 puntos	12.9	-----
30 puntos	72.9	4.3%
40 puntos	2.9	4.3%
50 puntos	-----	1.4%
60 puntos	-----	2.9%
70 puntos	2.9	15.7%
80 puntos	4.3	22.9%
90 puntos	4.3	-----
100 puntos	-----	48.6%

Se calificó como buena evolución un puntaje de 90 o 100 y como mala evolución al paciente que tuviera 80 puntos o menos en la escala de karnofsky al egreso hospitalario siendo de mal pronóstico el 24.3% y bueno el 75.7%.

La exploración neurológica corroboró alteración de funciones mentales (75.7%), síndrome meníngeo (50.7%), reflejos patológicos (41.4%), papiledema (24.3%) alteración motora (21.4%), reflejos atávicos (20%), alteración de nervios craneales (11.4%), siendo los principales el VII, III, VI, y por último alteración cerebelosa (2.9%).



El seguimiento de los pacientes en la consulta externa es variable, el 11.4 % tiene seguimiento a menos de un año, el 52.9 % a un año el 21.4% a dos años, el 14.3% a tres años, el 10% a cuatro años y el 1.4% a cinco años.

La estancia hospitalaria fué de una semana en 20.3%, de dos semanas en 21.7%, tres semanas en 8.7%, cuatro semanas en 8.7%, uno a dos meses en 29%, dos a tres meses en 5.8% y tres meses o más en 5.8%.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron los siguientes:

**Hemoglobina:** se reportó baja en 17.4% (< 11 hb), normal en el 78.3% (12-19). En 4.3 % no se reportó.

**Hematócrito:** menor de 30 en 4.3%, de 30-50 en 81.2% y mayor de 50 en 8.7%.

**Leucocitos en sangre:** fueron bajos (<4000) en 2.9%, normales (4,000 a 10,000) en 50% y con leucocitosis (>10,000) en 41.5%.

**Transaminasas:** TGO alta en 66.7%, normal en 23.2%, no reportado en 10.1%. TGP alta en 26.1%, normal en 31.9%, el resto no reportadas.

**Linfocitos en sangre periférica:** bajos (< 1000) en 52.2%, de 100-2000 el 33.3% y más de 2000 en 14.5%

**La Punción Lumbar:** demostró presión de apertura alta en 35.7%, normal (<200) en 37.1%, en el resto no se midió.

**Células en LCR:** <5 en 15.7%, de 5-100 cel en 54.3%, de 100-500 en 21.4% y mas de 500 en 4.3%, no reportadas en el 1.4%.

**Glucosa en LCR:** normal en todas las punciones.

**Diferencial del citológico del LCR:** reportó predominio de linfocitos desde 61% hasta 100% de linfocitos, 40 pacientes no tuvieron diferencial (58.8%).

**Una segunda Punción Lumbar** reportó mejoría en el 60%, sin mejoría el 17.1% y no valorables en el 22.9%.

El tratamiento aplicado fue principalmente anticonvulsivos y neurolépticos:

Medicamento	No. Pacientes (%)	Días utilizados
Acido Valproico	11 (13.2%)	3-121 días (promedio 62)
Carbamazepina	13 (16.2%)	2-47 días (prom. 24.5)
DFH	41(58%)	26 días (prom. 64)
fenobarbital	4 (4.4%)	15-40 días (promedio 20.5)
haloperidol	46 (66.2%)	
levomepromazina	34 (50.7%)	1-40 días (20.5)
tioridazina	15 (36.2%)	2-47 días (24.5).
risperdal	8 (11.6%)	6-13 días (33.5)
primidona	6 (8.7%)	13-54 días(33.5).

De 70 pacientes se recabaron sólo 30 TAC de las cuales 26 tenían contraste.

El edema encontrado en estudios de IRM y TAC se clasificó por grados según un estudio previo como sigue:

- **Grado 0:** sin edema.
- **Grado I:** (borramiento parcial de cisternas basales peritronculares o de la cisura lateral).
- **Grado II:** (borramiento mayor de las cisternas basales y parcial o total de las cisuras laterales).
- **Grado III:** lo anterior mas borramiento de los espacios subaracnoideos de la convexidad.
- **Grado IV:** edema parenquimatoso focal.

El reforzamiento con medio de contraste tanto para TAC como para IRM se clasifico de acuerdo a la misma escala como sigue:

- **Grado 0:** ausente.
- **Grado I:** (tenue y parcial de la cisterna quiasmática, lateral o peritronculares).
- **Grado II:** > de 1 mm de grosor en las cisternas antes descritas u otras adicionales.
- **Grado III:** grueso y generalizado a todas las cisternas basales y se extiende a la cisura lateral.
- **Grado IV:** focal parenquimatoso.

El edema encontrado en los estudios de tomografía de los pacientes fue el siguiente:

- Grado 0: 20%
- Grado I: 20%
- Grado II: 23.33%
- Grado III: 30%
- Grado IV: 6.66%

El reforzamiento encontrado en los estudios de TAC de los pacientes fue el siguiente:

- Grado 0: 30.76%
- Grado I: 15.38%
- Grado II: 15.38%
- Grado III: 38.46%.

\*Se encontró además reforzamiento giral en 65.39%.



De 36 estudios de IRM que se recabaron sólo 35 tenían gadolinio y de acuerdo a la misma calificación se calificó el edema como sigue:

- Grado 0: 38.88%
- Grado I: 8.33%
- Grado II: 0%
- Grado III: 5.55%
- Grado IV: 47.22%.

El reforzamiento encontrado fue el siguiente:

Grado 0: 68.57%

Grado I: 20%

Grado II: 2.85%

Grado III: 2.85%

Grado IV: 5.7%.

\*Se evidenció reforzamiento giral sólo en 1 estudio (2.85%).

Las imágenes de Resonancia potenciadas al T1 con gadolinio fueron anormales en el 25.72% con reforzamiento meníngeo, en territorio de arteria cerebral media, insular, en núcleo lenticular, lóbulo frontal, etc.

Las imágenes de Resonancia potenciadas al T2 tanto primero como segundo eco mostraron alteraciones en 44.45% de los estudios que se describen a continuación:

- Hiperintensidades puntiformes en ganglios basales.
- Hiperintensidades focales:
- Pérdida de la relación entre sustancia gris/blanca.
- Infartos (hiperintensidades focales):
  - Temporal
  - Pedúnculo cerebeloso
  - Insular
  - Sustancia blanca frontal
  - Giro orbitario
  - Giro frontal
  - Convexidad
  - Occipital

Se encontraron solo 15 radiografías de tórax encontrándose 6 de ellas anormales (44.5%).

Se revisaron 62 EEG que se tomaron como basales de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

RESULTADO	%	no.
normal	8.06	5
irritabilidad cortical focal	4.83	3
disfunción (c/s) focal	4.83	3
disfunción c/s generalizada	41.93	26
beta	1.6	1
disf. c/s focal+ irrit.cort.focal	9.6	6
disf c/s gral + disf c/s focal	6.4	4
disf c/s gral + irritabilidad cortical focal	16.12	10
disfunción e irritabilidad c/s gralizada	3.22	2
disf c/s gral+ disf e irrit.cortical focal	3.22	2

Se tomó el último EEG de 39 pacientes para valorar evolución con variabilidad de tiempo de un mes hasta 3 años encontrando los siguientes resultados:

RESULTADOS	%	No
disfunción c/s gralizada	35.89	14
disfunción cortical focal	7.69	3
disf c/s gral +irritabilidad gralizada	7.6	3
irritabilidad cortical focal	10.2	4
disf. c/s gral + irrit, cortical focal	15.38	6
disf. c/s gral + disf cortical focal	2.5	1
disf. E irrit. cortical focal	15.38	6
beta	2.5	1
disf c/s gral + disf e irrit cort focal	2.5	1

Tomando en cuenta estos resultados se observó mejoría en 19 pacientes (48.7%), mientras que 12 mostraron empeoramiento (30.8%) y 8 pacientes permanecieron sin cambio (20.5%).

Las **complicaciones** durante la hospitalización fueron:

1. Neumonía
2. Discinesias
3. Extrapiramidalismo
4. Sarampión
5. Absceso mediastinal
6. Migración de guía de catéter
7. Infección de vías urinarias
8. Sangrado de tubo digestivo
9. Trombosis venosa profunda
10. Depresión
11. Intoxicación por DFH
12. Diabetes insípida
13. Neumotórax.

Las **condiciones al egreso hospitalario** de acuerdo a lo reportado en el expediente fueron, en orden de frecuencia:

1. Alteraciones leves en funciones mentales
2. Asintomático
3. Mejoría de sus síntomas iniciales
4. Desnutrición
5. Síndrome cerebeloso
6. Cefalea
7. Paraparesia
8. Espasticidad
9. Epilepsia
10. Síndrome de Kluver Bucy.

Las variables obtenidas fueron sometidas a un análisis multivariado para encontrar aquellas que determinarían la evolución buena o mala de los pacientes tomando como referencia la escala de Karnofsky.

Los resultados del análisis con las variables obtenidas al egreso hospitalario son los siguientes:

VARIABLE	MAL EVOL	BUENA EVOL	P	O.R.
Alt. motora	18.85%	2.65%	0.09	--
Mala evol/egreso	28.6 %	--	0.0016	--
> 100 cel LCR	17.90%	8.95 %	0.33	--
< 30 años edad	54.27%	17.14%	1.0000	--
Alt edo mental	74.13%	17.23%	0.0006	--
Estancia mas 3 sem	39.99%	1.43%	0.00001	--
Crisis convulsivas	48.57%	11.42%	0.21	--
Fiebre al ingreso	37.67%	13.04%	0.61	--
sx meníngeo	5.71%	1.42%	1.0000	--
Edema en IRM	49.99%	11.11%	0.68	--
Linfopenia	50.94%	18.86%	0.73	--
Sin mejoría LCR	15.67%	1.33%	0.26	--
Papiledema	15.72%	8.57%	0.189	--
Sexo masc	40.01%	14.28%	0.66	--

VARIABLE	MAL EVOL	BUENA EVOL	P	O.R.
IRM T2 les focal	21.46%	1.44%	0.053	8.08
Evol mas 3 días	8.57%	---	0.32	--
Inicio subito	44.29%	20.01%	0.03	4.97
Evol progresiva	68.59%	20.01%	0.55	--
IRM T1/gado anl	12.9 %	---	0.06	--
TGP alta	41.15%	14.51%	0.97	--
Alt edo conciencia	48.56%	12.85%	0.40	1.59
Infección previa	25.71%	9.99%	0.59	--
Déficit motor ing	11.42%	2.85%	0.73	1.33
IRM reforz/cisterna	24.99%	5.55%	0.85	1.18
IRM refor/giral	2.85%	--	1.00	--
Karnofsky < 30 ing	68.56%	17.14%	0.04	--
TAC edema	70%	10%	1.00	--
TAC reforz cisterna	65.38%	3.85%	0.07	10.20
TAC reforz giral	61.53%	3.85%	0.10	8

Las variables de última consulta mostraron lo siguiente:

VARIABLE	BUENA EVOL	MAL EVOL	P	O.R.
Anemia	3.20%	1.51%	0.49	0.55
Infección asoc	4.57%	1.52%	1.000	--
Sexo masc	43.91%	9.08%	0.15	--
IRM T1/gado anl	7.56%	6.04%	0.600	1.8
Déficit motor	12.12%	9.08%	0.08	--
< 30 años	57.57%	12.12%	0.06	3.17
Alt edo conc.	16.68%	12.12%	0.05	3.55
Est hosp > 1 mes	49.16%	23.04%	0.026	--
Alt edo mental	68.17%	24.23%	0.32	--
Infección previa	27.24%	6.05%	0.42	--
Crisis convulsivas	39.4%	19.7%	0.039	4.00
Edema II-III IRM	39.99%	11.42%	0.040	--
Sin mejoría lar	13.65%	4.55%	0.55	--
Papiledema	21.17%	3.02%	0.97	--
T2 IRM les focales	12.10%	10.59%	0.045	--
Karnofsky <80	3.05%	21.35%	0.19	--
TAC edema	48.27%	31.03%	0.66	--
Seguimiento < 1 año	35.47%	24.19%	0.15	--
< 100 cel	19.04%	7.93%	0.52	1.5



## CONCLUSIONES

1. El presente estudio nos permite conocer el cuadro clínico y evolución así como los hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen de 70 pacientes con encefalitis viral internados en un centro hospitalario de tercer nivel.
2. Los resultados obtenidos se comparan con lo reportado en la literatura sin embargo se encontraron algunas diferencias en la incidencia de algunos síntomas y se encontraron otros síntomas que no se reportan en la revisión realizada como síndrome cerebeloso y papiledema.
3. La presentación de casos fue muy uniforme en el transcurso del año con ligero predominio en primavera e invierno.
4. El promedio de ingresos al Instituto de pacientes con encefalitis viral por año fue de 3.04%.
5. No hubo diferencia significativa con respecto al sexo (F:M) 1.18:1.
6. La edad de presentación de casos fue más frecuente en adultos jóvenes con un promedio de 27.8 años.
7. Los síntomas más frecuentes fueron en orden de frecuencia alteración en funciones mentales superiores, crisis convulsivas, cefalea y fiebre.
8. Los resultados de la punción lumbar como uno de los métodos de apoyo diagnóstico mostraron aumento de la presión de apertura en 35.7%. Se reportaron 5 a 100 células/mm<sup>3</sup> en el 54.3% y de 100-500 células en 21.4%. La diferencial se realizó en el 41.2% de los pacientes y todos tuvieron predominio linfocitario.
9. Los medicamentos más frecuentemente utilizados fueron difenilhidantoína, ácido valproico (de los anticonvulsivos), levomepromazina y haloperidol (de los antipsicóticos). Sólo en casos de sospecha de encefalitis herpética se utilizó aciclovir.
10. el 59.4% de los pacientes permaneció hospitalizado un mes y la estancia prolongada fue una consecuencia y no una causa de mala evolución.
11. El EEG basal fue normal en 8.06% de los pacientes. La alteración más frecuentemente encontrada fue la disfunción cortical y subcortical difusa y en segundo lugar disfunción

- cortico-subcortical más irritabilidad cortical focal que condicionó la utilización de medicamentos anticonvulsivos.
12. El EEG de control de 39 pacientes mostró disfunción cortico-subcortical difusa en primer lugar y en segundo lugar disfunción cortico-subcortical difusa más irritabilidad cortical focal y disfunción cortical focal más irritabilidad cortical focal.
  13. Las complicaciones más frecuentes fueron neumonía por aspiración, infección de vías urinarias y síndrome extrapiramidal.
  14. Las condiciones más frecuentes al egreso hospitalario fueron alteración en funciones mentales leves, epilepsia, cefalea y desnutrición.
  15. Las variables evaluadas al egreso hospitalario que indicaron mala evolución de los pacientes (ésto es una calificación de la escala de Karnofsky igual o menor a 80) fueron: inicio súbito del padecimiento, alteración temprana de funciones mentales, lesiones visibles en la IRM tanto en T1 con gadolinio como en T2.
  16. Las variables evaluadas en la última consulta que indicaron mala evolución fueron: karnofsky menor de 80 al egreso hospitalario, alteración del estado de conciencia, alteración en funciones mentales al ingreso, crisis convulsivas, edema grado II a III y lesiones focales en T2 en IRM.
  17. Se encontró que la mortalidad de ésta serie fue del 0%.

## BIBLIOGRAFIA

1. Forman D.D. Padjen, et a.l., and Siggins, GR.: Axonal transport of organelles visualized by light microscopy: cinemicrographic and computer analysis. *Brain Research*, 136:197-213,1977.
2. Johnson, R.T.: *Viral infections of the nervous system*. New York, Raven Press, 1982.
3. Johnson R.T.and Griffin, D.E.: Pathogenesis of viral infections in Vinken, P.J. and Bruyn, G.W. eds: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam , North-Holland 1978.
4. Wolinsky J.S. and Johnson R.T.: Role of Viruses in Chronic neurological diseases in Fraenkel Conraf H. and Wagner R.R. (eds): *Comprehensive virology*. Vol 17. New York, Plenum Press,1980.
5. Boos J; Thornton, G.F.: Infections of the CNS in *Neurologic Clinics Philadelphia W.B. Saunders Company vol 4 No.1: 265-279, Feb 1986*.
6. Johnson, K.P.: Neuroimaging in neurologic clinics Philadelphia W.B. Saunders Company vol 2 No.4: 228-379, Nov, 1984.
7. Jobelt, B.: Neurovirology in neurologic clinics Philadelphia W.B. Saunders Company vol 4 No.1: Nov 1984.
- 8.Martinez, M.: Neuroinfecciones por virus herpes. en Codina Puigros A. *Traatado de Neurologia*, edit ELA, Barcelona 1994.
- 9.Ishirmaru, Y; Nakano, S; et al: Outbreaks of hand, foot and mouth disease by enterovirus 71. *Archive Diseases Childhood*, 55: 583-88,1980.
10. Meyer, H.M.; Johnson, R.T. et al.: Central Nervous system syndromes of viral etiology: A study of 713 cases. *American Journal of Medicine*, 39:334-347, 1960.
- 11.Davis, I.E.; Harms, A.C; and Chin, TDY.: Transient cortical blindness and cerebellar ataxia asociated with mumps. *Archives of Ophtalmology*, 85:366-68, 1971.
- 12.Whitley, RJ. *Viral encephalitis*. *New Engl J Med*, 26: 242-50, 1990.

13. Ho, M.: Acute viral encephalitis. in Vinken, P.J., Bruyn, G.W., and Klawans H. I. (eds.) : Handbook of clinical neurology vol 34. Amsterdam, Elsevier North-Holland, 1948.
14. Zadiroznaia, V.I.: Enterovirus infections in Ukraine. *Lik sprava*, 1: 148-52, 1996.
15. Tyler, K.L; Fields B.N.: Biología de los virus en Harrison: Isselbacher K.J; Braunwald et al (eds): Principios de Medicina Interna 13ª edición, Vol I: 893-908 Mc Graw Hill- Interamericana de España, Madrid ,1994.
16. Adams R.D.: Viral infections of the nervous system. In Adams R.D.; Maurice, V; Ropper, AH.( eds): Principles of Neurology sixth edition, Mc Graw Hill, Madrid, 1997.
17. Chiba, N; Osada, M; Komoro, K: Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *vaccine*, 17:1532-9, 1999.
18. Raengsakulrach, B; Nisalak, A; Gettayacamin, M: safety, recombinant japanese encephalitis vaccines in rhesus monkeys. *American Journal Tropical Medicine Hyg*, 60: 343-9, 1999.
19. Ozdemir, F.A.; Rosenow, F.: Early summer meningoencephalitis extension of the endemic area to mid-hessia. *Nervenarzt*, 70: 119-22, 1999.
20. Srivastava, S.; Khanna, N; Saxena, S.K.: Degradation of japanese encephalitis virus by neutrophils. *Int. J. Exp. Phatol*. 80: 17-24, 1999.
21. Schneider-Schaulies, S; Ter Meulen, V.: Pathogenic aspects of measles virus infections. *Arch Virol suppl*, 15: 139-58, 1999.
22. Misra, UK; Kalita, J; Srivastava, M.: Prognosis of japanese encephalitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci*, 161: 143-7, 1998.
23. Ghunter, G; Haglund, M; Mesko , L.: Regional cerebral blood flow scintigraphy in Tick-borne encephalitis and other aseptic meningoencephalitis. *J Nucl Med*, 39: 2055-61, 1998.
24. Rust, R.S.; Thompson, WH.: La crosse and other forms of california encephalitis. *J. Child Neurol*, 14: 1-14, 1999.
25. Caparros-Lefebure, D; Cabaret, M; Godefroy, O.: Pet Study and Neuropsychological assesment of a long-lasting post-encephalitic parkinsonism . *J Neural Transm*, 105: 489-95, 1998.

26. Kreil, T.R; Maier, E; Fraiss, S.: Vaccination against Tick borne encephalitis virus, a flavivirus prevents disease but not infection although viremia is undetectable. *Vaccine*, 16: 1083-6, 1998.
27. Launes, J; Siren, J; Vinika, L.: Does glutamate mediate brain damage in acute encephalitis? *Neuroreport*, 9: 577-81, 1998.
28. Murawska, E; Szychowska, Z.: Beta 2 microglobulin in children with neuroinfections. *Przegl Epidemiol*, 51: 457-63, 1997.
29. Binduga, I; Gut, W; Jarzabek, Z: Evaluation of the usefulness of the ELISA method for determining the level of enterovirus antibodies in serum and cerebrospinal fluid. *Med Dosw Mikrobiol*, 50: 277-84, 1998.
30. Kepa, L.: Computerized tomography of the brain in diagnosis of neuroinfections-personal observations. *Pol Tyg Lek*, 49: 489-92, 1994.
31. Wu, YC. Huang, YS; Chien, L.J.: The epidemiology of japanese encephalitis on taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg*. 61: 78-84, 1999.
32. Demaerel; Wilms G; Robberecht W., Johannik k: MRI of herpes simplex encephalitis. *neuroradiology*, 34: 490-93, 1992.
33. Kalita, J; Misra, UK.: Brainstem auditory evoked potential in japanese encephalitis. *J Neurol Sci*, 165: 24-7, 1999.
34. Kalita, J; Das, BK; Misra, UK.: SPECT studies of regional cerebral blood flow in 8 patients with japanese encephalitis in subacute and chronic stage. *Acta Neurol Scand*, 99: 213-8, 1999.
35. Zagardo, MT; Shanholtz, CB.: Rhombencephalitis caused by adenovirus: MR imaging appearance *Am J Neuroradiol*, 19: 1901-3, 1998.
36. Johnson, RT.: Emerging viral infections. *Arch Neurol*, 53: 18-22, 1997.
37. Takasu T: A classification of virus-related neurological disease. *Nippon Rinsho*, 55: 783-6, 1997.
38. Johnson, RT.: The soriano award lecture. Emerging infections of the nervous system. *J Neurol Sci*, 124: 3-14, 1994.
39. Esolen, LM; Takahashi, K.: Brain endothelial cell infection in children with acute fatal measles. *J Clin Invest*, 96: 2478-81, 1995.
40. Huang, C.C; Liu, CC.: Neurologic Complications in Children with enterovirus 71 infection. *New England J Med*, 341: 984-5, 1999.

41. Leparc, I; Aymard, M.: Acute, chronic and persistent enterovirus and poliovirus infections: detection of viral genome by seminested PCR amplification in culture negative samples. *Mol Cell Probes*, 8: 487-95, 1994.
42. Bello, M.: Viral Meningoencephalitis caused by enterovirus in Cuba from 1990-1995. *Rev Argent Microbiol*, 29: 176-83, 1997.
43. Arroyo, HA; Bologna, R. Viral Encephalitis. *Rev Neurol*, 25: 912-9, 1997.
44. Read, SJ; Kurtz, JB.: Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin microbiol* 37: 1352-5, 1999.
45. Sthudahl, M; Bergstran, T; Hagberg, L.: Acute viral encephalitis in adults-a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 30: 215-20, 1998.
46. Gutierrez, KM; Prober, CG.: Encephalitis identifying the specific cause is key to effective management. *postgrad med*, 103: 123-5, 1998.
47. Mitomo, M; Hosoki, T. Radiological diagnosis of viral encephalitis. *Nippon Rinsho*, 55: 815-21, 1997.
48. Muir, P; Vanloon , AM.: Enterovirus infections of the central nervous system. *Intervirology*, 40: 153-66, 1997.
49. Whitley, RJ; Kimberlin, DW.: Viral encephalitis. *Pediatr Rev*, 20: 192-8, 1999.
50. Bello, M; Mas Lago, P.: Enterovirus meningoencephalitis in the last 5 years. *Rev Cubana Med Trop* , 48: 118-22 , 1996.