



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**DESEMPEÑO COGNITIVO Y SINTOMAS
NEUROPSIQUIATRICOS EN PACIENTES CON ANTECEDENTE
DE ENCEFALITIS VIRAL**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA PRESENTA:

DR. ROGELIO RAMOS TISNADO

Tutores:

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez
Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz

Cotutor:

Dr. José Luís Soto Hernández.

México, D. F.

Febrero del 2009



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.

CONTENIDO

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPÓTESIS	17
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
TIPO DE ESTUDIO	19
POBLACIÓN EN ESTUDIO	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	19
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	20
ESCALAS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	21
RESULTADOS	23
GRÁFICAS	31
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS	39

RESUMEN

Introducción: La encefalitis viral aguda (EVA) es una inflamación del parénquima cerebral. Afecta aproximadamente a 20,000 personas al año en los Estados Unidos. El agente etiológico mayormente aislado en las encefalitis esporádicas es el virus del herpes simple tipo 1, y es usualmente el responsable de los síntomas más severos. El desenlace cognitivo de las encefalitis no herpéticas es menos conocido. En la literatura reciente se ha demostrado la heterogeneidad de los déficit cognitivos en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar el desempeño cognitivo tanto en las funciones ejecutivas, lenguaje y memoria en los pacientes con encefalitis viral aguda. Identificar la presencia y severidad de síntomas psiquiátricos

Material y métodos: Se evaluó una serie de 24 pacientes, con los siguientes instrumentos de evaluación cognitiva: la Escala de Memoria de Wechsler, la prueba de palabras y colores de Stroop, el Trail Making Test, el Wisconsin Card Sorting Test, el test de Fluencia Verbal Semántica Set Test, la Torre de Londres y el Inventario Neuropsiquiátrico.

Resultados: 6 de los 24 pacientes (25%) presentaron encefalitis herpética. En el global de la muestra se observó un desempeño normal-bajo en la prueba de Memoria de Wechsler. En el WCST, los pacientes presentaron un menor desempeño que el esperado, encontrando un mayor número de respuestas perseverativas. En el Trail Making Test, los sujetos requirieron más del doble del tiempo de lo esperado en realizar la parte B, y el 47% de ellos tuvo un desempeño anormal. En la prueba de la Torre de Londres, los pacientes requirieron de un mayor número de movimientos en completar cada ejercicio. En la prueba de palabras y colores de Stroop el global de los pacientes presentó un desempeño menor que el esperado y el grupo de encefalitis herpética presentó un menor desempeño en la sección de palabras-colores que el grupo de encefalitis no herpética. ($p=0.06$)

En la Escala de Memoria de Wechsler el grupo de pacientes con encefalitis herpética obtuvo un menor coeficiente mnésico en comparación con el grupo de encefalitis no herpética. ($p=0.02$)

Todos los pacientes presentaron frecuentemente algún síntoma psiquiátrico, siendo la depresión el más encontrado.

Conclusión : Esta serie de pacientes sugiere que en la encefalitis viral aguda presenta secuelas tanto cognitivas como psiquiátricas, siendo la encefalitis por el virus del herpes simple tipo 1 la que mayormente se asocia a un menor desempeño tanto en funciones ejecutivas como en tareas de memoria.

INTRODUCCIÓN

El término encefalitis viral designa un proceso inflamatorio del parénquima cerebral que corresponde a una manifestación focal poco frecuente de una infección viral sistémica. Las encefalitis virales se presentan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Desde el punto de vista clínico, se identifican como padecimientos de inicio agudo y curso progresivo en personas que antes habían estado sanas, en quienes hay datos de afectación difusa o multifocal del sistema nervioso central. (1)

Aunque las infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) ocurren en forma infrecuente y resultan en la mayoría de los casos en una enfermedad de curso benigno y autolimitado, pueden tener un impacto tremendo debido a un riesgo potencial de muerte y a un daño neurológico. (2)

En los Estados Unidos, 20,000 casos ocurren por año. Los síntomas en la etapa aguda incluyen fiebre, alteración de la conciencia, convulsiones, desorientación y alteraciones en la memoria. La recuperación puede presentarse en días, o puede tomar meses antes que los síntomas agudos desaparezcan. Una gran variedad de déficit cognitivos pueden persistir después de la fase aguda, y frecuentemente son la causa de incapacidad y disfunción. Las secuelas neurológicas motoras como la hemiparesia son relativamente raras. Ciertos virus pueden causar un daño selectivo en regiones temporales y áreas frontobasales del cerebro. En algunas otras encefalitis, la inflamación causa una patología difusa, y además del deterioro en la memoria, otros déficit cognitivos pueden estar presentes.

En series de pacientes con diferentes tipos de encefalitis, Hokkanen *et al.* (1996) observó en un 68% algún tipo de déficit cognitivo al mes del inicio del cuadro, y demencia en un 15% en un seguimiento a mediano plazo. (3)

Es sabido que en algunos pacientes las encefalitis causan un deterioro cognitivo severo. Entre las encefalitis agudas, el virus del Herpes simple, ha sido el agente etiológico más comúnmente reportado como causa de demencia. La encefalitis herpética sin tratamiento oportuno es fatal hasta en un 70%, y resulta en severos déficit cognitivos en el 40% - 60% de los sobrevivientes. En la actualidad, la mortalidad de la encefalitis herpética tratada con aciclovir es del 19% - 28%, pero un 18% - 42% se reportan con severos déficit cognitivos en el seguimiento posterior. Aunque las secuelas por lo general son de tipo conductual y cognitivas, las valoraciones neuropsicológicas por lo general no se utilizan en forma sistemática. Los déficit cognitivos frecuentemente no son detectados en las evaluaciones médicas de rutina. (5).

ANTECEDENTES

El diagnóstico de encefalitis viral aguda es sospechado en un paciente febril que presenta alteración en el nivel de conciencia o en sus funciones mentales y presenta signos de disfunción cerebral difusa. En todo el mundo, la infección del sistema nervioso central es la causa más común de encefalitis aguda. El virus del herpes simple, el virus de la varicela-zoster, el virus del Epstein-Barr, enterovirus y los virus de la parotiditis y sarampión son los responsables de la mayoría de los casos de encefalitis viral aguda entre los individuos inmunocompetentes en el Reino Unido. (6)

En la encefalitis, está presente un grado de inflamación leptomeníngea en forma invariable y los síntomas clínicos reflejan una patología cerebral tanto focal como difusa así como también lo es la meningitis (fiebre, cefalea y signos de meningismo). El grado de alteración en el nivel de conciencia es una medida de la severidad de la encefalitis aguda y puede variar desde somnolencia hasta el coma. Las convulsiones tanto parciales como generalizadas son comunes. En contraste con la meningitis viral aséptica, los síntomas neuropsiquiátricos frecuentemente predominan en la encefalitis, por ejemplo, anomia, alucinaciones, psicosis, cambios en la personalidad y agitación. La encefalitis viral aguda constituye una urgencia neurológica y es imperativo que un tratamiento apropiado se inicie lo más pronto posible basándose en la sospecha clínica. (6)

La etiología de la encefalitis por lo general es difícil de determinar, y de una a dos terceras partes de los casos se carece de una especificación microbiológica.

Dependiendo del tipo de inicio, las encefalitis pueden ser clasificadas como agudas, subagudas o crónicas. Las encefalitis agudas se desarrollan en un plazo de horas hasta pocos días, y en las formas severas progresan rápidamente hacia un declive en el nivel de conciencia. (6)

En las formas subagudas, los síntomas se desarrollan más lentamente, y las convulsiones y alteraciones en el lenguaje pueden aparecer después de semanas de las alteraciones conductuales. Las formas crónicas de encefalitis pueden progresar por años y producir síntomas agudos solo ocasionalmente. (3)

Las encefalitis también son clasificadas de acuerdo al tipo propagación. Las encefalitis esporádicas, ocurren en casos individuales. Algunas infecciones ocurren en forma epidémica afectando a distintas áreas. El agente infeccioso se puede transmitir vía vector, frecuentemente un artrópodo o roedores pequeños. (3)

En el mundo occidental, las infecciones virales esporádicas representan la mayoría de los casos, y el agente etiológico más común es el virus del herpes simple – 1 (Wood y Anderson, 1988). La incidencia estimada de la encefalitis por el virus del herpes simple – 1 parece ser similar alrededor del mundo, teniendo un rango de 2 a 4 casos por millón de habitantes por año. (3)

El involucro del parénquima cerebral en las encefalitis virales puede ser focal, multifocal o difuso, y en cada caso el patrón de deterioro neurológico, cognitivo y neuropsiquiátrico tanto agudo como crónico, por lo general es consistente con el patrón de involucro del sistema nervioso central. Tales deterioros pueden incluir déficit neurológicos focales y cognitivos, u otros síntomas neuroconductuales que varían en severidad. (3)

Estos problemas, los cuales persisten hasta en un 70% de las personas después del episodio agudo, disminuyen, y por lo general pueden cambiar el estilo de vida de los pacientes y sus familiares. Entre los deterioros cognitivos más severos se ha observado la demencia. Las alteraciones conductuales que ocurren en el contexto de un deterioro cognitivo o como secuela independiente, también pueden ser incapacitantes y peligrosas tanto para el paciente como para su familia. (3)

El virus del Herpes simple tipo 1 es la causa más común de encefalitis viral aguda esporádica en los Estados Unidos. Existen dos formas principales de virus del Herpes simple en la población adulta. El tipo 1 resulta en lesiones herpéticas orolabiales, el tipo 2 en lesiones herpéticas genitales. El HSV-1 y el HSV-2 difieren en su potencial para producir reacciones inflamatorias en el SNC. El HSV-2 más comúnmente produce meningitis aséptica, mientras que el HSV-1 es la causa más común de encefalitis herpética. (4)

La encefalitis herpética (EH) es una condición potencialmente amenazante para la vida, con una tasa de mortalidad del 60% a 70% en pacientes sin tratamiento. Aunque la encefalitis herpética ocurre en adultos jóvenes, esta enfermedad puede ocurrir en cualquier edad. La EH ocurre más frecuentemente en adultos con infecciones recurrentes herpéticas quienes son seropositivos para el HSV al inicio de los síntomas, solo un 6% al 10% de estos pacientes tienen una historia de herpes labial. El tratamiento antiviral con aciclovir reduce la mortalidad a un 25% a 30%, pero los sobrevivientes frecuentemente presentan morbilidad significativa tanto a corto como a largo plazo. (4)

En más del 80% de los pacientes que han sobrevivido a una encefalitis herpética, persisten déficit cognitivos y síntomas neuropsiquiátricos. La secuela cognitiva más

frecuentemente encontrada es la amnesia anterógrada, además de otros deterioros en la memoria retrógrada pero de menor intensidad, lenguaje (afasia semántica), función visuoespacial y funcionamiento ejecutivo. En una serie de 42 pacientes con encefalitis herpética, McGrath *et al.* encontró que entre 34 pacientes que sobrevivieron el episodio agudo y subagudo de la enfermedad, el síntoma más común a largo plazo después de la encefalitis fue el deterioro en la memoria (69%), anormalidades en la personalidad y trastornos conductuales (45%), y epilepsia (24%). Los signos más frecuentemente observados en la examinación fue deterioro en la memoria a corto plazo (70%), anosmia (65%) y disfasia (41%). A pesar de estos deterioros, el 48% de los sobrevivientes de la encefalitis herpética, eran capaces de realizar actividades de la vida diaria. (4)

Las secuelas cognitivas de la encefalitis herpética son consistentes con la tendencia que tiene el HSV-1 para afectar a la corteza medial temporal, lateral temporal y orbitofrontal. Aunque el involucro típico es bilateral en estas áreas, la severidad en el daño puede ser lateralizado en forma relativa. En tales casos, el involucro al hemisferio izquierdo tiende a producir un mayor deterioro en la memoria verbal y en el lenguaje, y el involucro del hemisferio derecho puede ser más sutil con un menor deterioro funcional. El tratamiento temprano con aciclovir puede disminuir la severidad de estos deterioros y favorecer un mejor pronóstico a largo plazo. (4)

Sin embargo, estos deterioros parecieran ser más severos en personas de edad avanzada con antecedente de un bajo funcionamiento cognitivo antes del inicio de la encefalitis herpética, a pesar del inicio temprano con aciclovir. En sobrevivientes mayores y muy

jóvenes, el deterioro cognitivo puede ser lo suficientemente severo como para hacer el diagnóstico de demencia postencefalítica. (4)

Las secuelas neuropsiquiátricas de la encefalitis herpética incluyen desinhibición, agresividad y síndrome de Klüver – Bucy parcial o completo. Tal como las secuelas cognitivas de la encefalitis herpética, la lateralización relativa hacia el hemisferio derecho se asocia a un mejor pronóstico a largo plazo y a una mayor recuperación en las actividades sociales. El tratamiento temprano con aciclovir también puede asociarse a un mejor pronóstico. (4)

En los Estados Unidos, la encefalitis por el virus del herpes simple-1 se piensa que es el responsable del 10-20% de todas las encefalitis virales del sistema nervioso central, antes de la ocurrencia de la encefalitis por el virus del Oeste del Nilo. La encefalitis herpética ocurre a través de todo el año y en pacientes de todas las edades, con un tercio ocurriendo en pacientes menores de 20 años pero mayores de 6 meses de edad y una mitad en pacientes mayores de 50 años. La severidad de la enfermedad está determinada por el grado de recuperación de los pacientes quienes no recibieron terapia antiviral o quienes recibieron una terapia antiviral ineficaz. En tales situaciones, la tasa de mortalidad es del 70%; y solo el 2.5% de los pacientes con la enfermedad confirmada, recuperan una funcionalidad normal después de la recuperación de la encefalitis. (7)

El diagnóstico de la encefalitis herpética ha ido en progreso gracias al avance en las técnicas de neuroimagen como lo es la resonancia magnética nuclear (RMN) y la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el genoma viral en el líquido cefalorraquídeo. La RMN es anormal en la gran mayoría de los pacientes

cuando los síntomas son muy evidentes, sobre todo la secuencia de FLAIR, y en las secuencias de difusión se observa una restricción, reflejando el proceso patológico subyacente, sobre todo en la estructuras mesiales del lóbulo temporal y en la ínsula. La PCR posee una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94% para el diagnóstico. (8)

Establecer el diagnóstico etiológico de una infección viral del sistema nervioso central puede ser difícil. Algunas características epidemiológicas tales como la estación del año, enfermedades prevalentes en la comunidad, viajes, actividades recreativas (espeleología), exposiciones ocupacionales, y contactos animales (mordedura por insectos o animales), pueden proveer claves de gran ayuda para el diagnóstico. Finales del verano y principios del otoño son estaciones en las cuales se encuentran infecciones por enterovirus en climas templados. En forma similar, durante los meses calurosos del verano, cuando los mosquitos crecen, puede aumentar la posibilidad de la transmisión de virus vía artrópodos. (9)

Aunque el examen físico de un paciente usualmente no nos informa del diagnóstico etiológico, algunas consideraciones son esenciales. Para pacientes con encefalitis viral aguda, la distinción entre hallazgos neurológicos focales o generalizados, es importante. En situaciones no epidémicas, la causa viral más común de hallazgos focales encefalopáticos es el virus del herpes simple-1. (9)

Algunos virus que usualmente causan una enfermedad encefalítica difusa, pueden en ocasiones localizarse en una área del cerebro y aparentar ser una encefalitis herpética.

Las secuelas cognitivas más prominentes en la encefalitis por el virus del herpes simple- 1, es la amnesia para los episodios tempranos en la vida del individuo y la dificultad para

aprender nueva información. El impacto en la memoria episódica puede ser atribuido al hecho de que la infección viral tiene una predilección por las estructuras mediales del lóbulo temporal, incluyendo al hipocampo. Algunos pacientes con encefalitis viral herpética, no presentan alteraciones en el conocimiento conceptual, pero presentan otros déficit cognitivos, más notables en las funciones ejecutivas asociadas al lóbulo frontal. Cuando está afectada la memoria semántica, el déficit es por lo común leve en relación al déficit profundo observado en pacientes con demencia semántica. (9)

En forma interesante, el déficit en la memoria semántica en la encefalitis herpética es por lo general de tipo categoría – específica, con una preservación relativa en el conocimiento de objetos hechos por el hombre, pero con un deterioro para el conocimiento semántico de seres vivos. (10)

En un estudio de 77 pacientes con encefalitis viral aguda, de los cuales 44 con etiología herpética y 33 con una etiología no herpética, se encontró una mayor frecuencia y severidad de déficit cognitivos en los pacientes con una etiología herpética. El grupo de pacientes con etiología herpética presentó mayor deterioro en las funciones mnésicas y en la funciones verbales semánticas y visuoespaciales que los pacientes con una etiología no herpética. (11)

En un estudio de neuroimagen con tomografía con emisión de positrones con 18-F-desoxiglucosa (18-FDG-PET), Reed *et al.*, en una serie de catorce sujetos con patología del lóbulo frontal y 7 sujetos con antecedente de encefalitis viral herpética, utilizó pruebas neuropsicológicas que evaluaron funciones ejecutivas y memoria, encontró un mayor hipometabolismo en la corteza dorsolateral prefrontal y orbitomedial frontal así como en

la corteza anterior del cíngulo. En el grupo de sujetos con encefalitis herpética encontró un mayor hipometabolismo en la totalidad de los lóbulos temporales. Este estudio demostró una relación significativa entre el hipometabolismo de la corteza anterior del cíngulo con un menor desempeño en pruebas de fluencia verbal como el FAS test y con un mayor número de respuestas perseverativas en el WCST. (12)

La neuropsicología, una disciplina desarrollada recientemente, se ocupa de la relación entre las estructuras cerebrales y sus funciones y como esta relación se afecta en la patología cerebral. La evaluación neuropsicológica consiste en una amplia gama de procedimientos cuantitativos que permiten la evaluación y extensión de las alteraciones cognitivas y conductuales en distintas condiciones médicas. La evaluación neuropsicológica es fundamental para condiciones neurológicas, psiquiátricas, geriátricas y del neurodesarrollo, así lo es también para la planeación de la rehabilitación cognitiva, del tratamiento y de la determinación de la necesidad de prestar asistencia para la vida en algunos pacientes. (13)

Las pruebas neuropsicológicas son usadas en la evaluación de cambios cognitivos asociados a enfermedad cerebrovascular, lesión traumática cerebral, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, depresión, demencia y en otras muchas condiciones médicas. (13)

El término “funciones ejecutivas” comprende a un amplio rango de procesos cognitivos y competencias conductuales las cuales incluyen al razonamiento verbal, a la resolución de

problemas, a la planeación, secuenciación, a la habilidad de mantener la atención, la resistencia a la interferencia, la utilización de la retroalimentación, tareas múltiples, flexibilidad cognitiva, y a la habilidad para manejar la novedad. Estas funciones han sido llamadas el componente “frío” de las funciones ejecutivas debido que a su proceso cognitivo correspondiente tiende a no involucrar un componente emocional y están basadas en algo relativamente “mecanístico” o “lógico”. (13)

La evaluación neuropsicológica es particularmente importante en el diagnóstico de disfunción cerebral regional, incluyendo la disfunción de los lóbulos frontales, y en la evaluación de las funciones ejecutivas en un rango amplio de poblaciones clínicas. (14)

Tradicionalmente, el concepto de control ejecutivo estaba ligado en forma inseparable a la función de los lóbulos frontales. El trabajo preliminar para dilucidar la naturaleza del control ejecutivo fue dirigido por Alexander Luria desde 1966. Luria propuso la existencia de un sistema encargado de la intencionalidad, de la formulación de metas y planes de acción subordinados a objetivos o metas, de la identificación de rutinas cognitivas apropiadas para llevar a cabo los objetivos, del acceso secuencial a estas rutinas, de la transición ordenada en forma temporal de una rutina a otra, y de la evaluación de los resultados de estas acciones. (14)

En forma reciente, además del papel de los lóbulos frontales en las funciones ejecutivas, la contribución de otras estructuras neuroanatómicas al control ejecutivo, ha sido aparente. Estas estructuras incluyen a la corteza del cíngulo anterior, núcleos basales, posiblemente el núcleo dorsomedial del tálamo, mesencéfalo ventral y cerebelo. Por lo tanto, el uso del término intercambiable de funciones ejecutivas y funciones frontales, no debe ser

alentado. Hasta aquí, el constructo de funciones ejecutivas permanece como un constructo multifactorial, no como algo unitario. (14)

Debido a la extensión del entendimiento actual sobre la naturaleza del control ejecutivo no como un constructo unitario, sería imposible diseñar una sola prueba para medirlo. Existen sin embargo, una serie de pruebas neuropsicológicas que proveen una medida adecuada de los aspectos específicos del control ejecutivo. (14)

Entre ellas, la familia de las pruebas de las Torres, el Wisconsin Card Sorting Test y la familia de las pruebas de Stroop, destacan.

Las pruebas de tipo *Torre* comprenden una familia de pruebas de alguna manera similares, entre las cuales la Torre de Hanói, la de Londres y la de Toronto son las más frecuentemente utilizadas. Este tipo de pruebas miden la capacidad de planeación. Se les pide a los sujetos que construyan una torre o pirámide de acuerdo a un arreglo específico de las piezas, con el menor número de movimientos posibles. (14)

El *Wisconsin Card Sorting Test*, permite la evaluación de la flexibilidad mental, la habilidad para usar la retroalimentación para cambiar tareas cognitivas y conductas dirigidas a metas. Estandarizado para individuos de 6.5 a 89 años de edad, pone a prueba la habilidad para desarrollar y mantener una estrategia apropiada para la resolución de problemas a través de condiciones que cambian de estímulo para alcanzar una meta futura. Las cuatro cartas estímulo incorporan tres tipos de parámetros, color, forma y número. Los sujetos en evaluación deben seleccionar las cartas de acuerdo a principios diferentes durante la prueba. (14)

Las pruebas tipo *Stroop* miden la libertad de la distractibilidad, la atención selectiva, la habilidad para resolver respuestas de tipo conflicto y la inhibición de las respuestas. Estas pruebas se basan en el fenómeno de que toma más tiempo decir colores que leer palabras y aun más tiempo el nombrar el color de la tinta en el cual el color está impreso cuando son diferentes. Se ha demostrado que los pacientes con lesiones frontales tienen un peor desempeño que pacientes con lesiones posteriores. Una versión típica de la prueba de *Stroop* podría consistir en tres ensayos: lectura de palabras, nombramiento de colores y un ensayo de interferencia en el cual los primeros dos son una medida basal y el tercero es una medida crítica. En el ensayo de interferencia, se le solicita a los sujetos en evaluación que nombren el color de la tinta cuando el nombre del color está impreso en forma diferente. (14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es el desempeño cognitivo y que síntomas neuropsiquiátricos se observan en pacientes con historia de encefalitis viral aguda ?

HIPOTESIS

Debido a que en los pacientes con antecedente de encefalitis viral aguda existe involucro de estructuras mesiales en el lóbulo temporal y en regiones prefrontales, éstos pueden presentar como secuelas:

- ✓ Déficit en las funciones ejecutivas.
- ✓ Alteraciones mnésicas.
- ✓ Deterioro en la fluencia verbal semántica.
- ✓ Síntomas neuropsiquiátricos.

JUSTIFICACION

Es importante evaluar el desempeño cognitivo en estos pacientes ya que el grado de afectación puede predecir el funcionamiento global así como en la calidad de vida tanto para los pacientes como para sus cuidadores.

El conocimiento de estas alteraciones nos permite formular un pronóstico más preciso y explorar la posibilidad de establecer medidas terapéuticas, educativas y de rehabilitación neurocognitiva.

Objetivos

Objetivo General

- Describir el desempeño cognoscitivo y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con antecedente de encefalitis viral aguda.

Objetivos Específicos

1. Evaluar el funcionamiento ejecutivo.
2. Conocer el funcionamiento en tareas de memoria.
3. Evaluar la fluencia verbal semántica.
4. Determinar la presencia y severidad de síntomas neuropsiquiátricos residuales.
5. Establecer la recuperación funcional en relación al tiempo de evolución (postegreso).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Diseño. Se trata de un estudio transversal descriptivo

Población en estudio

Población Objetivo: Pacientes con antecedente de encefalitis viral aguda de la consulta de neuroinfectología del INNN.

Muestra: Se evaluaron a 24 pacientes del 1ro de Enero de 2007 al 31 de Julio del 2008.

Criterios de selección.

Inclusión. Pacientes de sexo indistinto mayores de 15 años con antecedente de encefalitis viral aguda que hayan aceptado participar en el estudio bajo consentimiento informado. (Tabla 1)

Eliminación. Pacientes con evaluación incompleta.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ENCEFALITIS VIRAL AGUDA PARA LOS FINES DEL ESTUDIO. (Tabla 1)

-
1. Pacientes previamente sanos.
 2. Alteraciones agudas en el estado mental, cefalea, fiebre, síndrome meníngeo o crisis convulsivas.
 3. EEG anormal (lentificación difusa).
 4. LCR inflamatorio con aumento de células (linfocitos) y proteínas.
 5. Exclusión de otras causas de infección del sistema nervioso central: infecciones por bacterias, micobacterias, hongos, parásitos (en base cultivos, pruebas inmunológicas NCC y estudios de imagen), encefalopatías metabólicas, psicosis postictal, etc.
 6. Encefalitis Herpética: Detección del genoma del virus Herpes simple-1 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo
-

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

Se analizaron variables demográficas como edad, género, escolaridad. Otras variables incluidas son los días de internamiento, tratamiento con aciclovir, estancia en UTI y presencia de actividad epiléptica en el EEG así como anomalías en estudio de imagen como la resonancia magnética. (Tabla 2)

Tabla 2. Variables dependientes evaluadas.

V. DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	INSTRUMENTO
ALTERACIONES MNESICAS	Alteraciones en memoria auditiva y visual inmediata y retardada, memoria general y de trabajo.	ESCALA DE MEMORIA DE WECHSLER
ALTERACIONES EN LA FLUENCIA VERBAL SEMANTICA	Alteraciones en la fluencia verbal semántica.	SET TEST
SINTOMAS PSIQUIATRICOS	Presencia de delirios, alucinaciones, irritabilidad, apatía, ansiedad, delirios, disforia, depresión, euforia, conducta motora aberrante y alteración en el sueño y alimentación.	INVENTARIO NEUROPSIQUIATRICO
ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	Alteración en la inhibición de respuestas y resistencia a la interferencia mental. Flexibilidad mental, perseverancia y alteración en cambio de estrategias. Alteraciones en aspectos visuoespaciales, rapidez visuomotora y secuenciación. Alteración en la planeación ejecutiva.	PRUEBA DE STROOP WISCONSIN CARD SORTING TEST TRAIL MAKING TEST TORRE DE LONDRES

ESCALAS E INSTRUMENTOS DE MEDICION

Escala de Memoria de Wechsler. Evalúa siete índices primarios: información general, orientación, control mental, memoria lógica, repetición de dígitos directo e inverso, memoria visual de diseños simples, aprendizaje asociativo de pares de palabras. Se obtiene un coeficiente mnésico de la ejecución en los 7 subtest. El coeficiente mnésico tiene un valor de 100+/-15 puntos promedio para la edad.

Set Test. Permite evaluar la fluencia verbal semántica mediante 4 categorías: colores, animales, frutas y ciudades. Se mide el tiempo en segundos en completar 10 ítems de cada categoría.

Inventario Neuropsiquiátrico. Identifica síntomas psiquiátricos tales como delirios, alucinaciones auditivas y/o visuales, depresión, ansiedad, agitación, apatía, desinhibición, irritabilidad, euforia, comportamiento motor aberrante, y alteración en el sueño y apetito. Es un cuestionario que indica la presencia y severidad de dichos síntomas psiquiátricos, así como el grado de repercusión que estos síntomas ejercen en la familia o cuidador. Se aplica a familiares de los pacientes

Prueba de palabras y colores de Stroop. Mide la atención voluntaria e inhibición de estímulos. Involucra los procesos de atención selectiva, flexibilidad y la resistencia a la interferencia mental. Está conformada por tres secciones; en la primera el individuo debe leer el nombre de los colores (P); en la segunda parte tiene que nombrar los colores (C) y en la última sección el sujeto debe decir el color de la tinta con la que están escritas las palabras (PC). Cuenta con dos métodos de puntuación; uno en función del tiempo que

requiere el sujeto para completar los 100 elementos y otro con respecto al número de elementos realizados en un tiempo limitado (45 segundos). Se utilizará el segundo método.

Wisconsin Card Sorting Test. Evalúa el razonamiento abstracto, incluyendo la solución de problemas, estrategias empleadas para lograr un objetivo, déficit en la conceptualización, flexibilidad mental y perseverancia. Consta de dos bloques de 64 tarjetas que varían en forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), color (azul, amarillo, verde y rojo) y número (del 1 al 4). El sujeto debe encontrar el patrón de clasificación que se está pidiendo y después de 10 aciertos en una categoría el examinador cambia el criterio.

Trail Making Test. Consiste en dos partes: en la A el sujeto debe conectar 25 círculos enumerados en manera secuencial en el menor tiempo posible. En la parte B, la tarea es de mayor complejidad el sujeto debe conectar círculos en forma alternada de números y letras en orden secuencial y en el menor tiempo posible. Se evalúa así la coordinación visuomotriz, capacidad visuoespacial, secuenciación numérica, velocidad motora, atención y concentración.

Torre de Londres. Diseñada para evaluar las habilidades de planeación ejecutiva a través de la solución de problemas complejos. Está conformada por 10 problemas de dificultad ascendente. La prueba consiste en que al sujeto se le presentan tres barras verticales de diferente tamaño unidas a un tablero y tres bolas de distintos colores que pueden deslizarse dentro y fuera de las barras. La tarea consiste en mover las bolas desde una posición inicial hasta una final, acomodando una bola a la vez. Requiere de planeación de movimientos y secuencias, memoria de trabajo y evaluación o verificación de la tarea.

RESULTADOS

1. Características de la muestra.

Se evaluó a 24 pacientes de los cuales 11 hombres (45%) y 13 mujeres femeninos (55%).

(Tabla 3)

Tabla 3. Distribución por género

Género	N (%)
Femenino	13(54.2)
Masculino	11(45.8)
Total	24

El promedio de edad fue de 28 años con una DE de 8.4. La valoración neuropsicológica se llevó a cabo en el periodo postagudo de la encefalitis, con un tiempo de evolución promedio de 10.7 meses posteriores al episodio agudo. La escolaridad promedio en años fue de 10.6 con una DE de 3.8 (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución por edad, escolaridad y tiempo de evolución entre la encefalitis y el tiempo de la valoración neuropsicológica

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	28.0	8.4	15	42
Escolaridad (años)	10.6	3.8	3	16
Tiempo de evolución (meses)	10.7	12.7	0	61

De los 24 sujetos evaluados, en 6 de ellos se confirmó la etiología herpética, representando un 25% del total de los sujetos. (Tabla 5). De los casos confirmados de encefalitis herpética, ninguno de ellos estuvo internado en el área de Unidad de Terapia Intensiva.

Tabla 5. Distribución por etiología

Encefalitis Herpética	Frecuencia	%
Si	6	25.0
No	18	75.0
Total	24	100.0

Se observó actividad epiléptica focal en 8 sujetos (33%) de los cuales 3 presentaron foco en región frontal bilateral y 5 sujetos con foco en región temporal izquierda (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Actividad Epiléptica

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	8	33.3
No	16	66.6
Total	24	100

Tabla 7. Actividad Epiléptica Focal

		Frecuencia	Porcentaje
Focales	Frontal bilateral	3	12.5
	Temporal izquierda	5	20.8
No		16	66.7
Total		24	100

Durante el episodio agudo de la encefalitis, 22 pacientes (91.6%) tuvieron un EEG con algún grado de disfunción, 7 pacientes con disfunción leve, 9 con disfunción moderada y 6 con disfunción severa. (Tabla 8)

EEG Disfunción	Frecuencia	Porcentaje
Normal	2	8.3
Leve	7	29.2
Moderada	9	37.5
Severa	6	25.0
Total	24	100

Tabla 8. Grado de disfuncion en EEG.

2. Características Neuropsicológicas

En la Escala de Memoria de Wechsler se obtuvieron los puntajes directos de los 7 subtest.

En el subtest de memoria lógica se observó el menor desempeño de los 7 subtest, teniendo un promedio de 37.6, seguido de memoria de cifras y diseño de dibujos, los cuales están por debajo de 50. En los subtest en los cuales se observó un mejor desempeño fueron el de información personal y orientación, teniendo un promedio de 87.4 y 88.3, respectivamente. En el control mental y en el aprendizaje de pares de palabras, se observó un desempeño de 56 y 67 respectivamente. El coeficiente mnésico promedio obtenido por los pacientes fue de 87.8, lo cual nos indica un desempeño normal bajo (Tabla 9)

Tabla 9. Escala de Memoria de Wechsler. Puntaje directo

	Información personal y general	Orientación	Control mental	Memoria lógica	Memoria de cifras	Diseño de dibujos	Aprendizaje de palabras	Coficiente Mnésico
Media	87.4	88.3	56.4	37.6	48.1	49.9	67.9	87.8
DE	26.3	23.5	19.3	16.9	11.3	20.9	25.8	25.8
Min	16.0	20.0	22.0	4.0	23.0	0.0	0.0	0.0
Max	100.0	100.0	88.0	65.0	64.0	80.0	100.0	100.0

En el grupo de encefalitis herpética el coeficiente mnésico obtenido fue de 71.1 y en el grupo de encefalitis no herpética fue de 93.8 ($p = 0.02$). (Tabla 10) (Fig. 4)

Tabla 10. Escala de Memoria de Wechsler. Coeficiente Mnésico. Encefalitis Herpética vs No Herpética

Variable	Encefalitis Herpética	Encefalitis No Herpética	P
Puntaje Total	46.6	59.3	.156
Coeficiente Mnesico	71.1	93.8	.02

En el test de palabras – colores de Stroop la media del puntaje directo para lectura de palabras fue de 90 con una D.E. de 23.6, en la segunda parte, en el nombramiento de colores la media fue de 61.6 con una D.E. de 23.3. En la tercera parte, en el nombramiento de colores de palabras incongruentes, la media fue de 37 con una D.E. de 15.2. La media de la interferencia mental fue de 1.1 con una D.E. de 7.8 (Tabla 11)

Tabla 11. Test de palabras y colores de Stroop. Puntaje Directo.

	Media Obtenida	Media Esperada	DE	Mínimo	Máximo
Palabras	90.0	119	23.6	32	136
Colores	61.6	67	23.3	12	115
Palabra- Color	37	50	15.2	9	67
Interferencia mental	1.1	0	7.8	-24	10.4

El grupo de encefalitis herpética mostro un menor desempeño en la prueba de Stroop en las tres secciones de la prueba en comparación con el grupo de encefalitis no herpética, observándose una tendencia significativa en la sección de palabras – colores ($p = 0.06$)

(Tabla 12)

Tabla 12. STROOP. Encefalitis Herpética vs No Herpética

STROOP	Media Esperada	Encefalitis Herpética	Encefalitis No Herpética	P
PALABRAS	119	68 (75 – 103)	94 (32 – 136)	.156
COLORES	67	49 (12 – 73)	66 (21 – 115)	.137
PALABRAS - COLORES	50	27 (9 – 48)	44 (11 – 67)	.066

En el Set Test la media en tiempo en segundos para completar la categoría de colores fue de 27.0 segundos con una D.E. de 16.3. En la categoría de animales, la media fue de 28.9 segundos con una D.E. de 15.4. En la categoría de frutas, la media fue de 32.4 segundos con una D.E. de 18.2, y por último, en la categoría de ciudades la media fue de 36.5 segundos con una D.E. de 14.4. (Tabla 13) (Fig. 1)

Tabla 13. Set Test. Fluencia verbal semántica. Tiempo en segundos en completar categorías semánticas

Categoría Semántica	Media Obtenida	D. E.	Mínimo	Máximo
Colores	27.0	16.3	9	60
Animales	28.9	15.4	12	60
Frutas	32.4	18.2	12	80
Ciudades	36.5	14.4	19	60

En la prueba de Trail Making Test se observaron los siguientes resultados: para la parte A de la prueba, el 75% de los pacientes estuvieron dentro del percentil 10, el 8.3% dentro del percentil 25, el 12.5% dentro del percentil 50 y el 4.1% dentro del percentil 75. En la parte B de la prueba, el 45.8% dentro del percentil 10, el 16.7% dentro del percentil 25, el 16.7% dentro del percentil 50 y el 20.8% dentro del percentil 75. (Tabla 14)

Tabla 14. Trail Making Test. Percentiles

Percentiles	TMT A		TMT B	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
10	18	75.0	11	45.8
25	2	8.3	4	16.7
50	3	12.5	4	16.7
75	1	4.2	5	20.8
Total	24	100.0	24	100.0

En la parte B, la media obtenida en segundos para la ejecución fue de 135, el número de errores fue de 2 y el promedio del percentil fue en 32.7, además encontramos que 10 de los 24 sujetos evaluados no realizaron esta parte en forma correcta (47%). (Tabla 15)

Tabla 15. Trail Making Test parte B.

TMT parte B	Media Obtenida	Media Esperada	D.E.
Tiempo en segundos de ejecución	135.1	60	77.2
Numero de Errores	2	0	3.7
Percentil	32.7	>50	26.4
Variable	N		%
TMT B Incorrecto	10	0	47.7

En la prueba de Wisconsin Card Sorting Test, la media de categorías completas fue de 4 con una D.E. de 2.3. En respuesta correctas se observó una media de 64.8 con una D.E. de 22.3. En respuestas incorrectas se observó una media de 35.2 con una D.E. de 22.3. En respuestas perseverativas se observó una media de 17.9 con una D.E. de 18.2 y por último, en respuestas a nivel conceptual se observó una media de 53.6 con una D.E. de

	Media Obtenida	Media Esperada	DE	Mínimo	Máximo
Categorías completas	4	5.6	2.3	0	6
Respuestas correctas	64.8	70	22.3	23	91
Respuestas incorrectas	35.2	16	22.3	9	77
Respuestas perseverativas	17.9	8	18.2	1	58
Respuestas a nivel conceptual	53.6	78.7	28.4	5	90

28.4. (Tabla 16).

Tabla 16. Wisconsin Card Sorting Test

Tabla 17. Wisconsin Card Sorting Test. Normal o Anormal.

WCST	Frecuencia	Porcentaje
Normal	16	66.6
Anormal	8	33.3
Total	24	95.8

En el Inventario Neuropsiquiátrico, el síntoma presente con mayor frecuencia fue la depresión en 13 pacientes, seguido de irritabilidad en 10 pacientes, alteraciones en la conducta alimentaria en 9 pacientes, apatía en 7 pacientes, ansiedad y euforia en 6 pacientes (Tabla 18) (Fig. 2)

Tabla 18. Inventario Neuropsiquiátrico.

Delirios	Alucinaciones	Agitación	Depresión	Ansiedad	Euforia
2	2	6	13	6	6
Moderado	Leve	Leve	Leve	Leve	Moderado

Apatía	Desinhibición	Irritabilidad	Alteración motora	Trastornos del sueño	Apetito
7	3	10	3	4	9
Leve	Moderado	Leve	Moderado	Moderado	Moderado

En la prueba de Torre de Londres encontramos que la media de movimientos excedidos por ejercicio fue mayor a lo esperado, siendo el ejercicio numero 3 y 7 los que presentaron mayor número de movimientos excedidos. (Figura 3)

GRAFICAS

Figura 1. Set Test. Tiempo promedio en completar categorías semánticas.

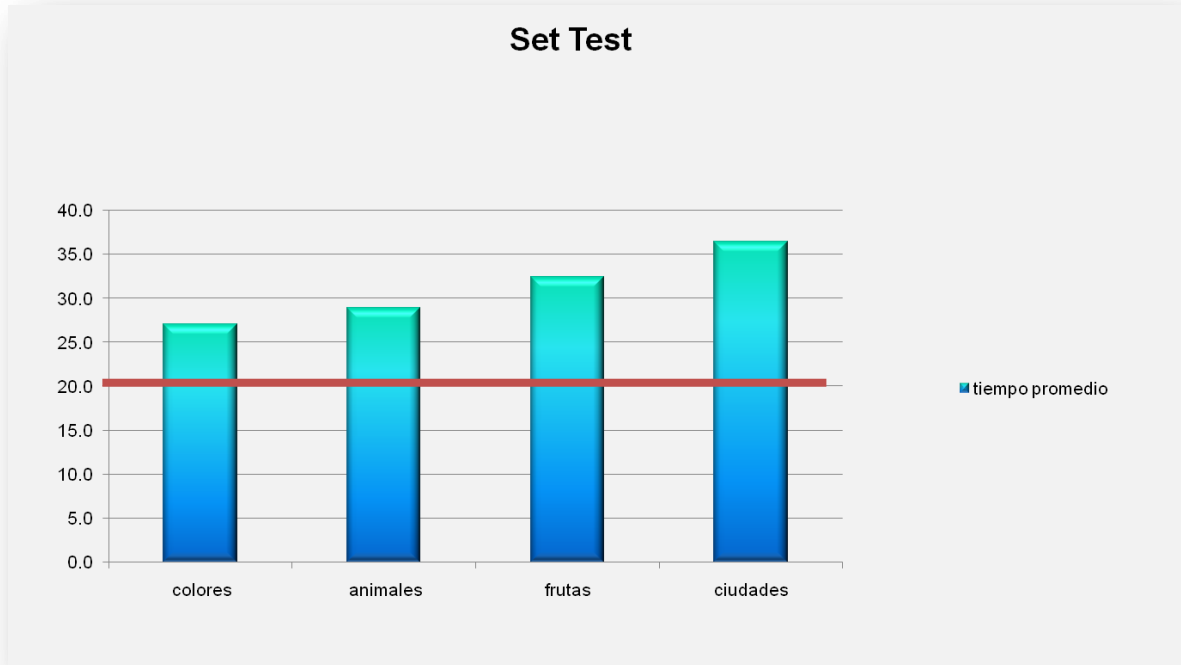


Figura 2. Inventario Neuropsiquiátrico.

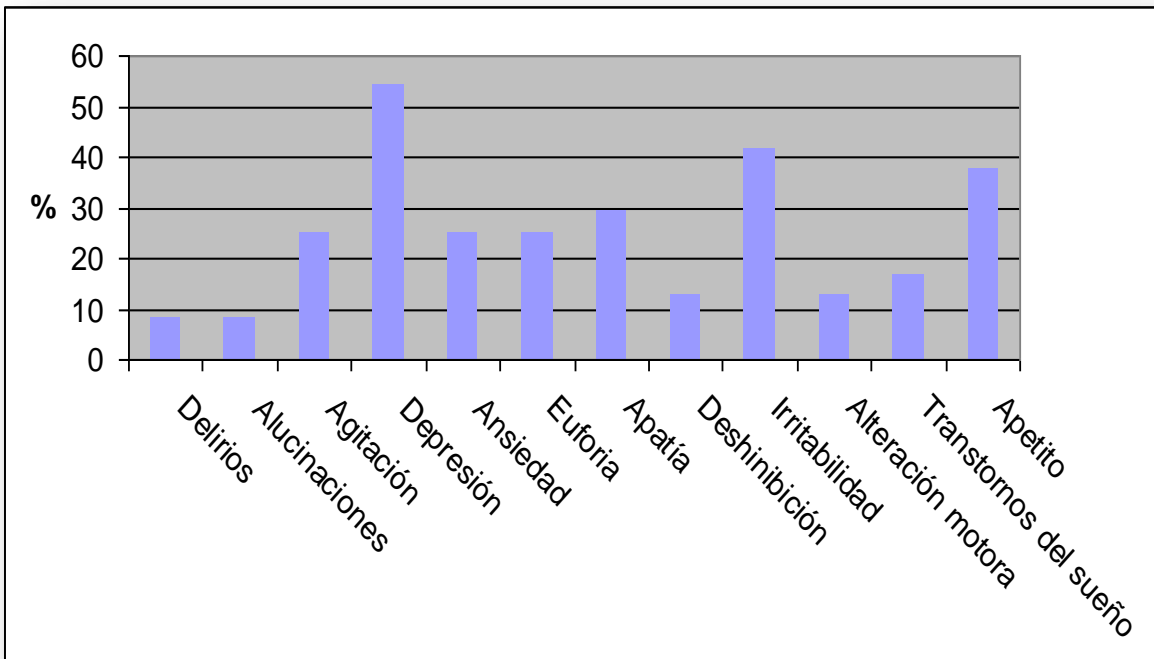


Figura 3. Torre de Londres. Media de movimientos excedidos por ejercicio.

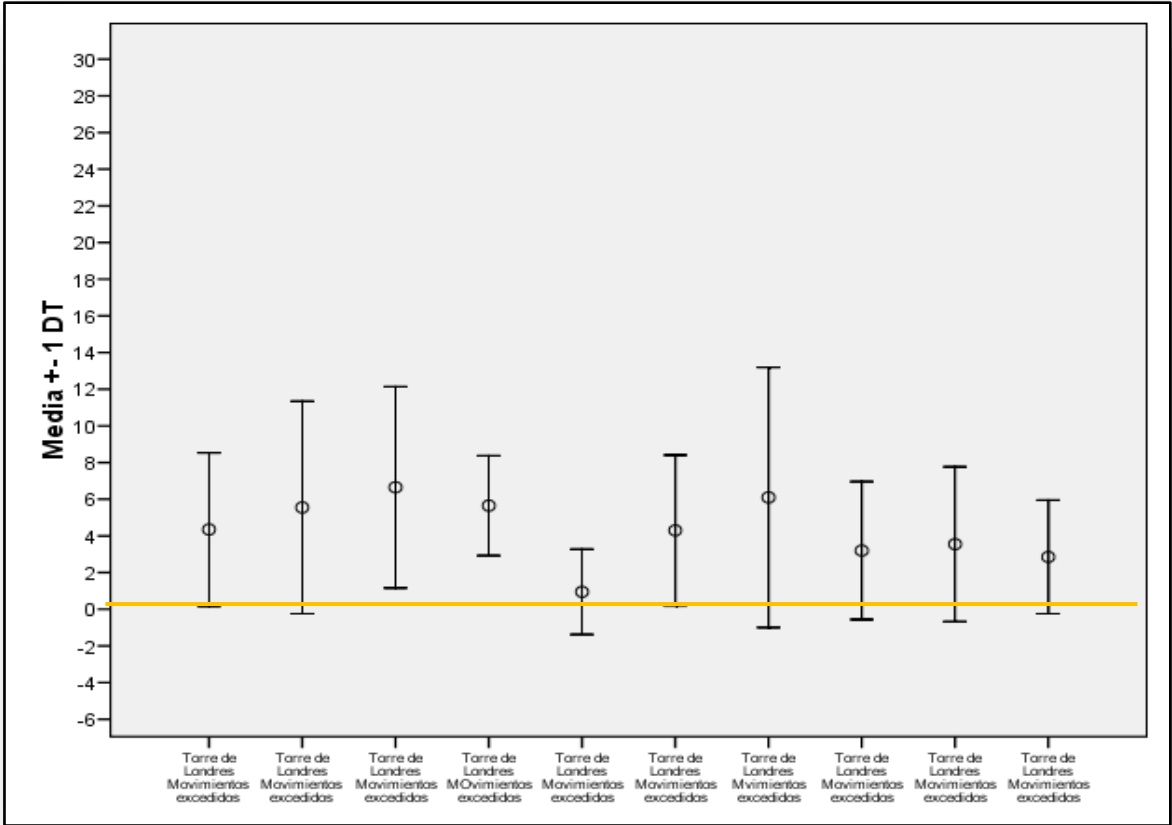
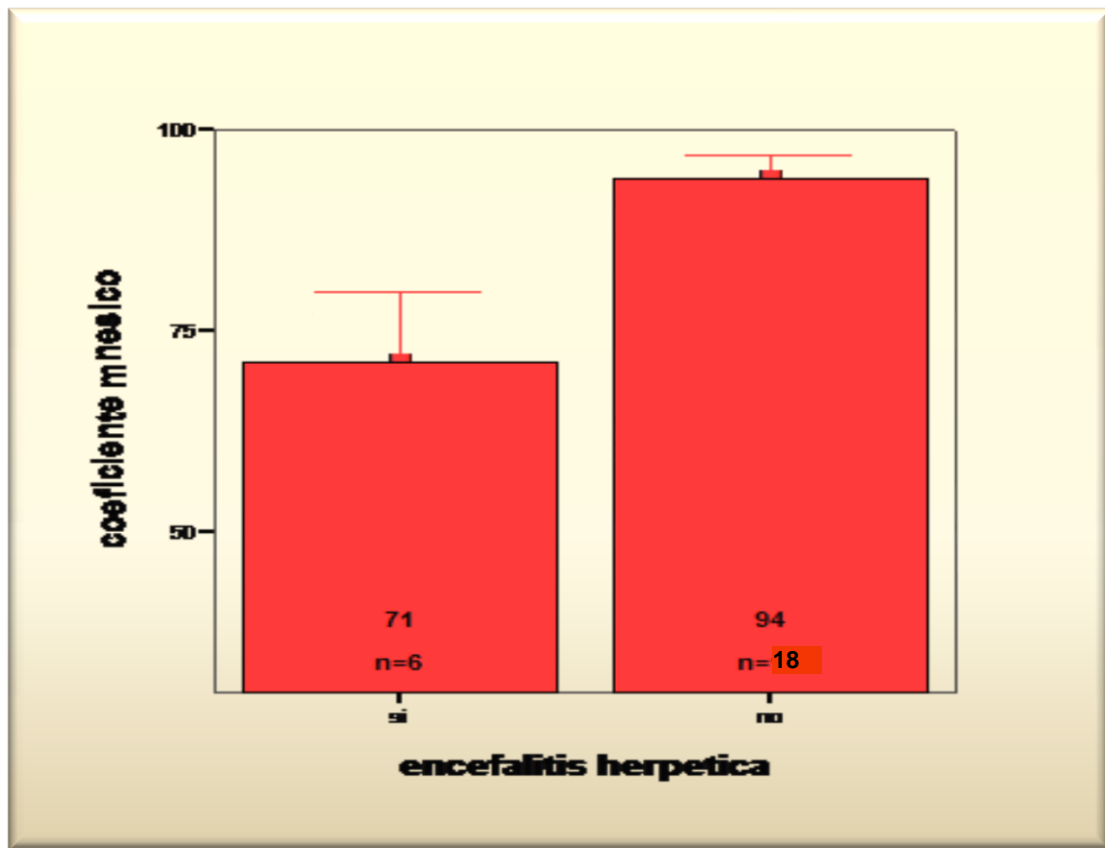


Figura 4. Escala de Memoria de Wechsler. Coeficiente Mnésico, Encefalitis Herpética (n=6) vs Encefalitis no Herpética (n=18)



- Se encontró una diferencia significativa entre pacientes con encefalitis herpética y encefalitis no herpética
- Coeficiente Mnésico ($p = 0.02$, prueba de Mann – Whitney)

DISCUSION

Entre las características demográficas de esta serie, observamos que la edad promedio de los sujetos evaluados es de 28 años, apoyando el hecho de lo reportado en la literatura internacional de que la encefalitis viral afecta a personas jóvenes en edad productiva.

De los resultados obtenidos, en el desempeño en tareas mnésicas, como en la prueba de Memoria de Wechsler, los pacientes con encefalitis herpética obtuvieron un menor coeficiente mnésico, en comparación con los sujetos con encefalitis no herpética ($p=0.02$). Esto apoya la hipótesis de que la encefalitis herpética pudiera tener un mayor tropismo por las estructuras mediales de los lóbulos temporales, incluyendo el hipocampo. En el subtest de memoria lógica observamos el menor desempeño, lo cual infiere compromiso de las estructuras dorsolaterales de la corteza prefrontal relacionada con la memoria de trabajo.

En el test de palabras y colores de Stroop encontramos que el desempeño de estos pacientes está por debajo de la media esperada pareado por edad y escolaridad. Además, en la sección de palabras-colores el grupo de encefalitis herpética obtuvo un menor desempeño en comparación con el grupo de encefalitis no herpética. ($p=0.06$) Esto nos indica hay aparentemente un mayor compromiso en las funciones de atención sostenida, así como, en la función de inhibición de estímulos, tareas probablemente relacionadas con funcionamiento del lóbulo frontal.

Observamos que estos pacientes presentaron un deterioro en la fluencia verbal semántica, ya que requirieron de mayor tiempo a lo esperado en completar cada una de los ítems en las cuatro categorías semánticas presentadas.

Otro dato importante encontrado en esta serie, fue en lo que respecta a el funcionamiento visuoespacial, secuenciación numérica y velocidad psicomotora. Se observó que los pacientes requerían de mayor tiempo en poder ejecutar la parte B de la prueba, encontrando que tardaban más del doble de tiempo de lo esperado; y el 47% de ellos presentó un desempeño anormal de la misma.

En el Wisconsin Card Sorting Test, se observó un desempeño por debajo de lo esperado. La media de categorías completas fue de cuatro, siendo lo esperado más de seis. Otro dato importante es que la media de respuestas perseverativas fue del doble de lo esperado, el parámetro más importante que nos indica la existencia de un deterioro en las funciones ejecutivas. Sin embargo, el número de respuestas correctas no fue muy inferior a lo esperado, lo que nos habla de una relativa preservación en formación de conceptos nuevos, pero ésto se ve afectado por el grado de perseveración que presentan estos pacientes.

En la prueba de la Torre de Londres, encontramos que los pacientes realizaban un mayor número de movimientos que los requeridos en cada ejercicio. Este dato nos indica también una alteración en las funciones de planeación.

De los síntomas psiquiátricos encontrados en esta serie, fue la depresión, seguida de irritabilidad y de alteraciones en el apetito.

En esta serie de pacientes, se hizo evidente, que los pacientes con una etiología herpética presentaron un menor coeficiente mnésico que los pacientes no herpéticos, además también encontramos que los pacientes con encefalitis herpética mostraron un menor desempeño en algunas tareas de funcionamiento ejecutivo, en particular en la prueba de palabras y colores de Stroop.

CONCLUSIONES

1. En esta serie de pacientes el 25% presentó una etiología herpética.
2. De los seis pacientes con una etiología herpética de la encefalitis, ninguno de ellos requirió de una estancia en la unidad de Terapia Intensiva.
3. El 33% de los pacientes presentaron actividad epiléptica focal, 3 con actividad frontal bilateral y 5 con actividad epiléptica en temporal izquierdo.
4. Aunque la media del coeficiente mnésico en la escala de memoria de Wechsler fue de 87.8, considerado como normal bajo, existe una diferencia significativa entre el grupo de encefalitis herpética y el grupo de encefalitis no herpética, siendo menor en el primer grupo.($p=0.02$)
5. En la prueba de Stroop el desempeño fue menor que el esperado, encontrando un menor desempeño en los pacientes con etiología herpética en la sección de palabras – colores.
6. Se observó perseveración en los pacientes, medida por el número de respuestas perseverativas en la prueba de Wisconsin Card Sorting Test, siendo ésta más del doble de lo esperado.
7. Se encontró relativa preservación tanto del pensamiento abstracto así como de la capacidad de formar conceptos nuevos, siendo estas funciones alteradas por la presencia de respuestas perseverativas.
8. En el desempeño de tareas visuoespaciales, de secuenciación y velocidad motora, los pacientes presentaron un desempeño deficiente.
9. En las tareas de planeación ejecutiva, se observó gran déficit en estos pacientes.

10. Observamos déficit en el lenguaje. Mayor tiempo en la fluencia verbal semántica, lo que nos habla de un mayor tiempo requerido para acceder a campos semánticos.
11. En todos los pacientes estuvo presente algún síntoma Neuropsiquiátrico, siendo la depresión el síntoma mayormente observado.
12. Es necesario aumentar el número de pacientes e incluir a sujetos controles afirmar la existencia de secuelas tanto cognitivas como psiquiátricas en estos pacientes.
13. Además, sería de utilidad aplicar escalas clínicas de funcionalidad para definir el concepto de “demencia postencefalítica”.

En resumen, de acuerdo a los hallazgos encontrados en esta serie de pacientes, podemos afirmar que los pacientes con una etiología herpética tuvieron un peor desempeño en las tareas de memoria y en algunas de las funciones ejecutivas tales como en la atención e inhibición de respuestas, lo que nos lleva a pensar que en este grupo de pacientes pudiera existir un mayor involucro de estructuras tanto corticales como subcorticales que en los pacientes con una etiología no herpética.

REFERENCIAS

1. Soto Hernández JL. Encefalitis virales en: Narro Robles J, Rivero Serrano O, López Bárcena J, eds. Diagnóstico y Tratamiento en la Practica Médica. UNAM, Manual Moderno, México 2006, pp 661-674.
2. Scheld M, Whitley R, Durack D. Infections of the central nervous system. 2nd Edition. Lippincott – Raven, 1997.
3. Hokkanen L, Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychology Review*, Vol. 10, No. 3, 2000.
4. Arciniegas D, Anderson A. Viral Encefalitis: Neuropsychiatric and Neurobehavioral Aspects. *Current Psychiatry Reports* 2004, 6:372-379
5. Hokkanen L, Launes J. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997; 63:222-27.
6. Chaudhuri A, Kennedy P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78:575-583
7. Whitley R. Herpes simplex encephalitis : Adolescents and adults. *Antiviral Research* 2006
8. Baringer R. Herpes Simplex Infections of the Nervous System. *Neurol Clin* 26 (2008)
9. Whitley R, Gnann J. Viral encephalitis : familiar infections and emerging pathogens. *THE LANCET*. Vol 359, February 9, 2002.
10. Patersson K, Nestor P, Rogers T. Where do you know what you know ? The representations of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*. December 2007, Vol 8.

11. Hokkanen L, Poutiainen E, Valanne, Salonen O, Launes J. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies; *JNNP*, 1996; 61, 478-84
12. Reed L, Lasserson D, Marsden P, Bright P, Stanhope N, Kopelma M. Correlations of Regional Cerebral Metabolism With Memory Performance and Executive Function in Patients With Herpes Encephalitis or Frontal Lobe Lesions. *Neuropsychology*; 2005 Vol. 19 No.5 555-565
13. Chan R, Shum D, Touloupoulou T, Chen E. Assessment of executive functions: Review of instrument and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology* 23 (2008) 201-216
14. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic Assessment of Frontal Lobe Dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 28 (2005) 567 - 580