



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

“EVENTO VASCULAR CEREBRAL EN ADULTOS JOVENES”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ANGELICA ERNESTINA RUIZ FRANCO.

ASESOR: DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA.

DR. JUAN MARTÍNEZ MATA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA.

DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ.
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS.

A mis maestros, el Dr. Juan Martínez Mata, el Dr. Antonio Fernández Vera y el Dr. Alejandro González Muñoz. Gracias por todas sus enseñanzas y su apoyo.

A mi mejor amiga Dra. Maribel Ramírez Hernández, gracias por su apoyo incondicional y su amistad.

Angélica E. Ruiz Franco

INDICE

PAGINA

Introducción	2
Delimitación de problema	13
Objetivo General	14
Material y Métodos	15
Resultados.	34
Discusión	45
Conclusiones	52
Referencias bibliográficas.	53

PROYECTO DE TESIS:

ENCEFALITIS VIRAL, PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO EN EL HOSPITAL
JUAREZ DE MÉXICO.

SERIE DE CASOS DE MARZO DEL 2005 A MARZO DEL 2010.

TESISTA:

Dra. Angélica Ernestina Ruíz Franco.

Residente de tercer año de Neurología.

DATOS DEL ASESOR TEORICO:

Dr. Medardo Alejandro González Muñoz.

Médico adscrito del servicio de Neurología.

ANTECEDENTES.

La encefalitis es definida por la presencia de un proceso inflamatorio en el encéfalo en asociación con evidencia clínica de disfunción neurológica. De los patógenos que la condicionan la mayoría son virus. ¹

Es importante distinguir entre encefalitis infecciosa, post-infecciosa o post-inmunización. La encefalomielitis aguda diseminada, la cual es mediada por una respuesta inmunológica ante el antecedente de un estímulo antigénico de un microorganismo infeccioso o inmunización. ²

El diagnóstico se sospecha en el contexto de un cuadro febril acompañado de cefalea, alteraciones en el nivel de conciencia y signos y síntomas de disfunción encefálica, los cuales se pueden catalogar en cuatro grupos:

1. Disfunción cognitiva. (Alteraciones en la memoria, desorientación).
2. Cambios conductuales. (Alucinaciones, psicosis, cambios en la personalidad).
3. Focalización neurológica. (anomia, disfasia, hemiparesia, hemianopsia).
4. Crisis convulsivas.

Debe ser distinguida de la encefalopatía, la cual es definida como la alteración de la función cerebral en ausencia de un proceso inflamatorio directo en el parénquima cerebral. ¹

Algunas causas comunes de encefalopatía son:

- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| • Anoxia o isquemia. | • Hipertensión maligna. | • Trauma de cráneo. |
| • Metabólicas. | • Citopatías mitocondriales. | • Síndrome neuroléptico maligno |
| • Deficiencias nutricionales. | • Encefalopatía de Hashimoto. | • Estado epiléptico no convulsivo. ³ . |
| • Tóxicas. | • Síndromes paraneoplásicos. | • Enfermedades reumáticas. ⁴ |
| • Infecciones sistémicas. | | |

La mayoría de las infecciones virales involucran a:

- Las meninges exclusivamente, condicionando una meningitis aséptica.
- Solo el encéfalo ocasionando encefalitis.
- Ambos componentes, meningoencefalitis. ²

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de encefalitis en EU es de 3.5-7.4 por 100,000 personas por año, la principal causa son los virus.

El centro para el control y prevención de las enfermedades estima una incidencia anual en EU de 20,000 casos nuevos al año.

A nivel internacional la incidencia anual es infraestimada, especialmente en países en desarrollo, debido a los problemas con la detección del microorganismo patógeno.

La encefalitis por Herpes simple tiene una incidencia de 1 caso por cada 250,000 habitantes por año en EU. En Suecia hay una incidencia de 2.5 por millón de habitantes por año. El 90% de los casos de encefalitis por Herpes son provocados por el virus del Herpes simple tipo 1 y el 10% por el VHS tipo 2. ⁴

Un Estudio realizado en Finlandia en el que se utilizó PCR para detectar varios virus en LCR en paciente con neuroinfección incluyendo encefalitis, meningitis y mielitis, se encontró que:

- El virus varicela zoster fue el más frecuentemente encontrado (29%).
- El VHS y los enterovirus se detectaron en el 11%.
- Influenza A detectado en el 7% de los casos. ^{4,2}

La epidemiología de la etiología de encefalitis viral ha cambiado en los últimos años en los EU como resultado de la disminución de enfermedades prevenibles por vacunación como son la Parotiditis, Rubeola y Varicela. ²

En general las etiologías más frecuentes en EU son:

- Herpes simple.
- Virus del oeste del Nilo y los enterovirus.
- Otros tipos de Herpes virus.

La frecuencia y distribución varía de acuerdo a la región geográfica con grandes diferencias entre Europa, Asia y América.

La Encefalitis por el virus de St. Louis es causada por un mosquito que transmite un arbovirus ocurre solamente en el medio oeste y este de los EU. ⁴

La encefalitis Japonesa es un problema mayor en Asia y es la causa más importante de encefalitis epidémica en el mundo ocasionado 15,000 muertes al año.

Dos procesos virales emergentes y que han recibido mucha atención son: La encefalitis del virus del Oeste del Nilo y la encefalitis por el virus Nipón.

- La primera es causada por el transporte de partículas neurovirulentas del virus del oeste del Nilo hacia el Hemisferio occidental.
- La segunda es el resultado de una nueva especie de paramixovirus a través de la transmisión por murciélagos a cerdos y a humanos. ^{2,4}

En muchos casos (32-75%) la etiología permanece desconocida a pesar de una investigación exhaustiva.

En el proyecto de encefalitis de California en el que buscaban identificar el agente causal no se identificó la etiología en 208 de 334 pacientes en el periodo de 1998-2000 a pesar de una evaluación excesiva. ²

Aproximadamente el 10 de los pacientes cuya primer impresión diagnóstica es un proceso de neuroinfección viral, finalmente reciben un diagnóstico diferente.

En un seguimiento de 1570 casos en un periodo de 7 años. Se aisló un agente etiológico en el 16% de los casos. En un 13% se determinó una posible etiología.

De los casos confirmados.

- | | | |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| • 69% viral. | • 7% asociada a priones. | • 1% hongos. ^{2, 4} |
| • 20% bacteriana. | • 3% parásitos. | |

ABORDAJE CLINICO.

El abordaje de un paciente con encefalitis debe ser hecho para establecer un diagnóstico etiológico, aunque no haya un tratamiento efectivo.

La identificación de un agente específico puede ser importante para el pronóstico, la profilaxis para familiares y pacientes y para la intervención de salud pública. La evaluación debe individualizarse y debe ser guiada por datos epidemiológicos y clínicos. ^{1, 2, 4}

Después de sospechar el diagnóstico se debe realizar una historia clínica meticulosa así como una exploración física general y neurológica completas. ¹

Se debe investigar a todos los pacientes sobre datos epidemiológicos y factores de riesgos que orienten hacia un agente etiológico en específico. ²

La Historia clínica debe incluir:

- Localización geográfica, viajes recientes (para identificar patógenos endémicos o prevalentes).
- Ocupación: Labora en bosques (Lyme), este en contacto con animales (reservorios de virus como el de la fiebre del Nilo)
- Contacto con insectos (arbovirus)
- Mordedura de animales (rabia).
- Inmunosupresión (VIH, citomegalovirus).

Debe describirse el curso de la enfermedad y la aparición de signos neurológicos así como otras manifestaciones fuera del SNC. ¹

Algunos datos clínicos obtenidos en la exploración física general y en la neurológica, pueden sugerir algún agente causal. ²

Por lo que en la exploración física general se debe buscar:

- Rash cutáneo.
- Parotiditis.
- Signos gastrointestinales (enterovirus).
- Infección de vías respiratorias altas: (Influenza, HSV1).

Examen neurológico:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Irritación meníngea.• Somnolencia.• Cambios conductuales.• Alteraciones cognitivas. | <ul style="list-style-type: none">• Datos de focalización.• Alteraciones autonómicas o hipotalámicas.• Diabetes insípida o Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.¹ |
|--|---|

APOYO DIAGNÓSTICO:

Además de los estudios básicos de laboratorio, Rx de tórax debe realizarse:

CITOQUIMICO DE LCR. El análisis de LCR es esencial (a menos que este contraindicado) en todo paciente con encefalitis. 1. Las alteraciones encontradas en la encefalitis viral pueden ser: Células de 5-500, predominio de linfocitos, puede estar xantocromico con algunos eritrocitos, la glucosa esta normal, en raras ocasiones reducida y la proteínas >50 mg/dl.

ELECTROENCEFALOGRAMA.

El EEG raramente es útil para establecer una etiología, pero nos ayuda para identificar actividad epiléptica no convulsiva, en pacientes que están confusos o con mayor deterioro de su estado de conciencia. Debe realizarse en todos los pacientes con encefalitis. ²

No es específico, pero puede ser útil para el diagnóstico diferencial. Su mayor beneficio es el demostrar compromiso cerebral durante las fases iniciales de la enfermedad. Solo en raras instancias muestra cambios específicos.

También es un Indicador temprano y sensible de compromiso encefálico, puede dar datos de afección antes que los estudios de neuroimagen. Lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial de meningitis aséptica. Pueden apreciarse anormalidades focales. Durante la fase aguda las anormalidades encontradas en el EEG no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Una rápida mejoría en los trazos del EEG indica un buen pronóstico mientras que una mejoría tardía indica lo contrario.

La mejoría en el EEG es más tardía que la mejoría en la evolución clínica. ¹

NEUROIMAGEN.

El uso de TAC de cráneo con o sin medio de contraste puede llegar a ser utilizada para evaluar a los pacientes con encefalitis viral, Solo que la IRM no pueda realizarse. ²

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA

Estudio de elección. Más sensible y específico.^{1, 2} Puede detectar de manera temprana proceso inflamatorio. La secuencia FLAIR es considerada extremadamente sensible para detectar cambios muy sutiles, en etapas tempranas. El eco-gradiente es útil para detectar pequeñas áreas de hemorragia.

NUEVAS TECNICAS DE IRM.

- a. *Difusion-weighted*. Nos ayuda para la diferenciación del edema citotóxico del vasogénico, distingue lesiones nuevas de antiguas.
- b. *Low magnetización transfer ratio*. Refleja daño en la mielina, destrucción celular y cambios en el contenido de agua.¹
- c. *Espectroscopia*. Identifica y cuantifica la concentración de varios metabolitos encefálicos. Es capaz de diferenciar tejido normal de patológico.⁵
- d. *IRM funcional*. Puede mostrar alteraciones en la oxigenación sanguínea.
 1. SPECT: Provee información acerca de la composición química, Neurotransmisores, funcionamiento cerebral, hipoperfusión.
 2. PET. Gold standard en técnicas de imagen funcional.¹

TEST VIROLOGICOS.

Lo mínimo indispensable a realizar en un paciente con encefalitis viral es:

- Test serológico para VIH.
- Test serológico para Epstein-Barr.
- IgM en LCR Varicela Zoster.
- PCR en LCR para Herpes simple tipo 1 y 2, Varicela Zoster, Epstein Barr, Enterovirus.
- En pacientes inmunocomprometidos: PCR en LCR para citomegalovirus, virus JC virus, Herpes virus tipo 6 y el virus del oeste del Nilo.^{2, 5}

El gold standard en el diagnóstico es la aislación del virus en cultivos celulares y actualmente remplazado por la detección de ácido nucleico específico en LCR. ^{2, 6}

La detección del virus en medios como sangre u orina así como la respuesta serológica como la seroconversión o la producción específica de IgM provee una menor evidencia.

La detección de ácido nucleico específico en LCR depende del tiempo en la toma de la muestra. Los niveles más altos los encontramos en la primera semana del cuadro, son mucho menores durante la siguiente semana y después solo se encuentran ocasionalmente. ¹

Un resultado positivo es útil para apoyar que la encefalitis es condicionada por un patógeno específico. ². Pero no indica necesariamente que el microorganismo aislado es la etiología de la encefalitis y debe ser interpretado en el contexto de hallazgos epidemiológicos, clínicos y los resultados de otros medios de apoyo diagnóstico¹. Un resultado negativo no puede ser utilizado como evidencia definitiva para desechar el diagnóstico.

Aunque en ocasiones los estudios para determinar anticuerpos en suero no sean útiles para establecer la etiología durante la fase aguda, estos pueden ser útiles para el diagnóstico retrospectivo del agente infeccioso.

Los cultivos para virus en LCR tienen un valor limitado y no son recomendados rutinariamente.

La biopsia de encéfalo no debe realizarse rutinariamente y solo debe ser usada en pacientes con encefalitis en los que no se ha podido determinar la etiología y su condición clínica se deteriora a pesar del tratamiento con aciclovir. ^{2, 8}

TRATAMIENTO.

TERAPIA ANTIVIRAL.

- Aciclovir a dosis de 10-15 mg /kg/ cada 8 hrs, intravenosos por 10 días.
- Se ha establecido que el tratamiento se inicie con la sospecha diagnóstica.
- Cuando se inicia de manera temprana, antes del deterioro del estado de conciencia, reduce la mortalidad y la morbilidad.
- La tasa de recaída es del 5% cuando se maneja aciclovir por 10 días o menos, lo que no ocurre con 21 días de tratamiento.
- El tratamiento para Encefalitis por Herpes simple debe darse por 14 días en pacientes inmunocompetentes y durante 21 para inmunosuprimidos. 1.
- El aciclovir es útil en encefalitis por varicela zoster, no así para citomegalovirus.
- En CMV debe manejarse ganciclovir 5mg/kg/dos veces al día, IV con foscarnet 60 mg /Kg/ cada 8 hrs o 90mg/kg) cada 12 hrs. ⁵

MEDIDAS GENERALES.

- | | | |
|-------------------------------------|--|---|
| • Control de las crisis epilépticas | • Evitar neumonía por aspiración | • Control de la presión intracraneal |
| • Apoyo ventilatorio. | • Profilaxis para trombosis venosa profunda. | • Tratar complicaciones como diabetes insípida o secreción inapropiada de hormona antidiurética. ¹ |

ENCEFALITIS POR HERPES SIMPLE

Es la causa más común de encefalitis esporádica aguda en niños mayores de 6 meses y adultos. No hay predisposición por género o estación del año. Su incidencia es de 1 caso x 250 mil habitantes/año en EU y de 2.5 x millón de habitantes en Suiza.

En ausencia de tratamiento hay una mortalidad del 70%. El pronóstico es pobre, solo una minoría de los pacientes regresa a su estado funcional normal.

Tiene una distribución bimodal, que refleja reactividad. Su pico de incidencia ocurre en individuos con edades entre los 60-64 años. En pacientes inmunocompetentes >90% de los casos son ocasionados por VHS-1. Dos tercios de los casos son por reactivación del virus. El resto es debido a primoinfección.

Generalmente la encefalitis ocasionada por VHS-2 es debida a primoinfección. La encefalitis por VHS-2 se ha asociado al SIDA.

Las formas clínicas de presentación son:

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| • Encefalitis aguda. | • Meningitis. |
| • Encefalitis subaguda. | • Meningitis recurrente. |
| • Encefalitis aguda. | • Mielitis. ^{9, 10} |

MANIFESTACIONES CLINICAS

Puede presentarse como una encefalitis focal aguda, necrotizante, con inflamación de los tejidos o una Meningitis caracterizada por cefalea, Irritación meníngea, fiebre y sin alteración del estado de conciencia.

Se puede dividir como:

1. ENFERMEDAD FOCAL. Con disminución de la fuerza muscular, alteraciones sensitivas, defectos campimetricos o afección de nervios craneales y en los estudios de imagen encontrar lesiones focales. Se presenta en el 52%.
2. ENFERMEDAD DIFUSA. Con disminución del nivel de conciencia, cambios conductuales, no hay anomalías focales en la clínica, ni lesiones focales en los estudios de imagen.

3. ENFERMEDAD MODERADA. Es una combinación de las dos anteriores pero presenta una escala de Glasgow mayor de 13 puntos. Se presenta en el 25%

Aunque siempre se debe considerarse la posibilidad de una variedad atípica, ya que es considerada la primera causa de encefalitis viral. ⁹

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

La incidencia anual de encefalitis viral a nivel internacional es infraestimada, especialmente en países en desarrollo, debido a problemas con la detección del agente patógeno. En México no se dispone de suficientes reportes sobre la epidemiología de la Encefalitis viral. Tampoco se han realizado estudios para conocer el porcentaje de identificación del agente causal.

En centros con gran cantidad de recursos y facilidad para la realización de estudios especiales para la identificación de virus, hasta en un 75% de los casos de encefalitis viral, el agente causal permanece desconocido.

En el Hospital Juárez de México no se cuenta con ninguno de estos recursos y para la realización de estudios especiales como determinación de anticuerpos séricos contra virus específicos o la detección de ácido nucleico específico para virus mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR es necesario solicitar el apoyo de otras instituciones.

Sería importante contar con información detallada sobre la epidemiología y evolución clínica de los pacientes con encefalitis viral en México, para así contar con un contexto en el cual basar nuestro abordaje diagnóstico y plan terapéutico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

1. ¿Cuál es el perfil clínico-epidemiológico de la encefalitis viral en pacientes del servicio de Neurología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre marzo del 2005 y marzo del 2010?

OBJETIVO GENERAL.

1. Conocer el perfil clínico-epidemiológico en pacientes con encefalitis viral en pacientes del servicio de Neurología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre marzo del 2005 y marzo del 2010.

HIPOTESIS.

Por ser un estudio observacional no requiere Prueba de Hipótesis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En el periodo comprendido entre marzo del 2005 y marzo del 2010 en el servicio de neurología se hospitalizaron 36 pacientes con encefalitis viral.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio de observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- I. Se incluirán a los pacientes hospitalizados en el servicio de neurología del Hospital Juárez de México, con el diagnóstico de encefalitis viral, que hayan sido ingresados y tratados en el periodo comprendido entre marzo del 2005 y marzo del 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- I. Que el expediente clínico, de los pacientes seleccionados, este incompleto.
- II. Pacientes que aunque el diagnostico inicial era de encefalitis viral, al final se haya encontrado una etiología diferente, por ejemplo: Infecciones sistémicas, Evento vascular cerebral, neoplasias, enfermedades autoinmunes o alguna otra enfermedad que condicione alteración del estado de conciencia.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- I. Pérdida física del expediente clínico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

ENCEFALITIS VIRAL.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La encefalitis viral es definida por la presencia de un proceso inflamatorio en el encéfalo, condicionada por una infección viral, en asociación con evidencia clínica de disfunción neurológica (1).

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Para fines de este protocolo se considerara a la encefalitis viral como un cuadro febril acompañado de cefalea, alteraciones del nivel de conciencia (definida como una calificación en las escala de Glasgow menor o igual de 14 puntos) y síntomas de disfunción cerebral aguda, los cuales pueden catalogarse en cuatro grupos.

- I. Disfunción cognitiva: Desorientación, alteraciones de la memoria, juicio, abstracción y cálculo.
- II. Cambios conductuales: Alucinaciones, psicosis, agitación psicomotriz.
- III. Focalización neurológica: Alteraciones del lenguaje, afección de nervios craneales, paresia, afección sensitiva y disfunción cerebelosa.
- IV. Crisis epilépticas.

Estos datos se tomaran del cuadro clínico descrito en el expediente clínico.

TIPO VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA MEDICION: Nominal dicotómica.

UNIDAD MEDICION: Presencia o no de enfermedad.

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL. El perfil clínico epidemiológico se refiere al análisis demográfico, del cuadro clínico, de los resultados de los métodos de apoyo diagnóstico y del tratamiento de una enfermedad en particular, que puede orientar hacia un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se considerará el perfil clínico-epidemiológico de la encefalitis viral al análisis de datos demográficos, manifestaciones clínicas, resultados de estudios de apoyo diagnóstico, así como los hallazgos en estudios de neuroimagen, instauración de tratamiento antiviral, secuelas neurológicas y mortalidad. Para lo cual se estudiarán los siguientes parámetros:

PARAMETROS DEMOGRAFICOS: Se incluyen los siguientes:

1. EDAD.

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Tiempo que ha vivido una persona.
3. TIPO VARIABLE: Cuantitativa.
4. ESCALA MEDICION: Continua.
5. UNIDAD MEDICION: Años.

2. SEXO.

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Condición orgánica, masculina o femenina.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Conjunto de rasgos que definen si un ser humano es hombre o mujer.

3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.
 4. ESCALA MEDICION: nominales, dicotómicas.
 5. UNIDAD MEDICION: Femenino o masculino.
-
3. MES DEL AÑO EN QUE INICIAN LOS SINTOMAS.
 - a. DEFINICION CONCEPTUAL: Mes del año en que inician los síntomas de una enfermedad.
 - b. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Mes del año en que inician los síntomas de la encefalitis viral.
 - c. TIPO VARIABLE: Cualitativa.
 - d. ESCALA MEDICION: Nominal.
 - e. UNIDAD MEDICION: Enero, febrero, marzo, abril, mayo, junio, julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre, diciembre.

PARAMETROS CLINICOS.

Signos y síntomas que presenta cada uno de los pacientes incluidos en el estudio durante la evolución de la encefalitis viral:

1. FIEBRE:

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Aumento de la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Cuando se haya reportado en el expediente aumento de la temperatura corporal por arriba de 38.2°C.
3. TIPO VARIABLE: Cuantitativa.
4. ESCALA MEDICION: Continua.
5. UNIDAD MEDICION: Grados centígrados.

2. CEFALEA:

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Dolor localizado en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Cuando se haya reportado en el expediente la presencia de dolor localizado en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo o los músculos que rodean la piel cabelluda.
3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.
4. ESCALA MEDICION: Nominal.
5. UNIDAD MEDICION: Presencia o no del síntoma.

3. ALTERACION DEL ESTADO DE CONCIENCIA:

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Condición significativamente diferente al estado de vigilia, en la que estamos despiertos. Esta expresión describe cambios en los estados mentales de un individuo.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se valorara como tal, cuando un paciente haya obtenido una calificación en la escala de Glasgow menor o igual a 14 puntos.
3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.
4. ESCALA MEDICION: Nominal.
5. UNIDAD MEDICION: Presencia o no de la alteración del estado de conciencia.

4. CRISIS EPILEPTICAS:

1. DEFINICION CONCEPTUAL: Son eventos súbitos y de duración variable, caracterizados por una anormal y excesiva actividad neuronal. Las crisis epilépticas suelen ser transitorias, con o sin disminución en el nivel de consciencia y/o movimientos convulsivos y otras manifestaciones clínicas.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se refiere a si el paciente estudiado presento durante su evolución eventos súbitos, de duración variable, con o sin disminución en el nivel de consciencia y/o movimientos convulsivos u otras manifestaciones clínicas que se hayan catalogado como crisis epilépticas. Deben estar reportadas en el expediente clínico.
3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.
4. ESCALA MEDICION: Nominal.
5. UNIDAD MEDICION: Presencia o no crisis convulsivas.

5. MENINGISMO:

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. La inflamación de las leptomeninges pueden cursar con datos clínicos de irritación meníngea como son rigidez de nuca, Signo de Kernig, Signo de Brudzinski y signo de Binda.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL: Encontrar a la exploración física datos de irritación meníngea como son rigidez de nuca, Signo de Kernig, Signo de Brudzinski y signo de Binda.

- a. Se tomara como signo de **rigidez de nuca positivo** cuando en la exploración física se haya registrado la limitación del cuello a la flexión pasiva.
- b. Se tomara como **signo de Kernig positivo** cuando en la exploración física se haya colocado al paciente en decúbito supino, el examinador coloca una mano sobre la espalda del sujeto y trata de hacerlo sentar pasivamente mientras que el otro brazo ejerce oposición sobre las rodillas para mantenerlas inmóviles, el paciente involuntariamente flexiona las piernas, inevitablemente acercando las rodillas hacia el tórax a pesar de la oposición del examinador. Esto debe estar reportado en el expediente clínico.
- c. Se tomara como **signo de Brudzinski positivo** cuando en la exploración física se haya colocado al paciente acostado en decúbito supino, el examinador flexiona pasivamente la cabeza asegurándose de mantener el tórax sobre la camilla y el paciente involuntariamente flexiona las piernas acercando las rodillas hacia el tórax. Esto debe estar registrado en el expediente clínico.
- d. Se tomara como **signo de Binda positivo** cuando al girar rápida y pasivamente la cabeza del paciente hacia un lado se levante el hombro del lado opuesto. Esto debe estar registrado en la historia clínica.

3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.

4. ESCALA MEDICION: Nominal.

5. UNIDAD MEDICION: Presencia o no meningismo.

APOYOS DIAGNÓSTICOS.

Son los estudios de laboratorio y gabinete que ayudan a sustentar el diagnóstico de Encefalitis viral y su etiología.

1. CITOQUIMICO DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO:

- 1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Es el análisis de las características físicas y químicas del líquido cefalorraquídeo.

2. DEFINICION OPERACIONAL: Para fines de este proyecto se registraran los resultados obtenidos del citoquímico de líquido cefalorraquídeo realizado a los pacientes con el diagnóstico clínico de encefalitis viral, los cuales están reportados en el expediente clínico. Las características a estudiar son:
 - a. GLUCOSA: Determinación de glucosa en LCR, medida en mg/dl.
 - b. PROTEINAS: Cuantificación de proteínas en LCR, medida en mg/dl.
 - c. RECUENTO DE ERITROCITOS: Identificación de eritrocitos en el LCR y su cuantificación, medida en células/ mm³.
 - d. RECUENTO DE LEUCOCITOS: Identificación de leucocitos en el LCR y su cuantificación, medida en células/ mm³.
 - e. DIFERENCIAL DEL RECUENTO CELULAR: Identificar y obtener el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares, mononucleares y linfocitos observados en el LCR.
3. TIPO VARIABLE: Cuantitativa.
4. ESCALA MEDICION: Discreta.
5. UNIDAD MEDICION: Ya descrita en cada parámetro.

2. ELECTROENCEFALOGRAMA.

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Es el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, en vigilia o sueño, y durante diversas activaciones (habitualmente hiperpnea y estimulación luminosa intermitente).
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. En este proyecto se registraran los resultados obtenidos de los electroencefalogramas realizados a los pacientes incluidos en el

estudio, buscando la presencia de actividad eléctrica cerebral anormal, descrita en los reportes de interpretación oficiales. Se identificara la presencia de las siguientes hallazgos:

- I. Electroencefalograma normal.
- II. Actividad epileptiforme focal.
- III. Focalización lenta temporal.
- IV. Descargas epilépticas periódicas lateralizadas en focos temporales (PLEDS)
- V. Ritmo de base lento de manera difusa.

3. TIPO VARIABLE: Cualitativa.

4. ESCALA MEDICION: Nominal.

5. UNIDAD MEDICION: Presencia o no de la alteración determinada.

3. TOMOGRAFIA DE CRANEO.

1. DEFINICION CONCEPTUAL. Es una técnica de diagnóstico de rayos X que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo, obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo y una computadora combina todas estas imágenes en una imagen final.

2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Para fines de este proyecto se tomara como el registro de los hallazgos obtenidos de realizar Tomografía computada de cráneo a los pacientes incluidos en este estudio, los datos se tomaran del reporte oficial de radiología o de los datos comentados en el expediente. Se busca identificar los siguientes hallazgos:

- I. Tac de cráneo sin evidencia de lesión estructural.
 - II. Edema cerebral.
 - III. Hemorragia intraparenquimatosa.
3. TIPO DE VARIABLES. Cualitativa.
 4. ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.
 5. UNIDAD DE MEDICIÓN: Presencia o no de los hallazgos anteriormente descritos.

4. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA.

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Es una técnica no invasiva de diagnóstico que utiliza un fenómeno físico basado en las propiedades mecánico-cuánticas de los núcleos atómicos para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo humano. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Para fines de este estudio se tomara como la identificación de alteraciones típicas de encefalitis viral descritas en los reportes de interpretación oficiales o en las notas médicas. Los hallazgos a identificar son:
 1. IRM sin evidencia de lesión estructural.
 2. Datos sugerentes de vasculitis o hemorragia intraparenquimatosa.
 3. Refuerzo subependimario con gadolinio.
 4. Hiperintensidad corticales en T2 y/o FLAIR.
 5. Hiperintensidad en sustancia blanca en T2 y/o FLAIR.
 6. Hiperintensidad en núcleos grises en T2 y/o FLAIR.

7. Hiperintensidad en tallo cerebral en T2 y/o FLAIR.
 8. Hiperintensidad en sustancia negra en T2 y/o FLAIR.
 9. Hiperintensidad en medula espinal en T2 y/o FLAIR.
 10. Lesiones hiperintensas en Temporal en T2 y/o FLAIR.
 11. Lesiones hiperintensas en Frontal en T2 y/o FLAIR.
 12. Lesiones hiperintensas en Parietal en T2 y/o FLAIR.
3. TIPO DE VARIABLE. Cualitativa.
 4. ESCALA DE MEDICIÓN. Nominal.
 5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Presencia o no de los hallazgos anteriormente descritos.

TRATAMIENTO.

Se identificara a los pacientes que recibieron tratamiento antiviral. Se evaluaran los siguientes parámetros:

1. NUMERO DE PACIENTES MANEJADOS CON ACICLOVIR.
 1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Pacientes con encefalitis viral que hayan recibido tratamiento con el antiviral Aciclovir.
 2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de pacientes incluidos en este estudio que hayan recibido manejo antiviral con Aciclovir. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
 3. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
 4. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
 5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de sujetos.

2. NUMERO DE PACIENTES MANEJADOS CON ALGUN OTRO ANTIVIRAL

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Pacientes con encefalitis viral que hayan recibido tratamiento con algún antiviral excepto Aciclovir.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de pacientes incluidos en este estudio que hayan recibido manejo con algún antiviral excepto Aciclovir. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
3. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
4. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de sujetos.

3. NUMERO DE DIAS DESDE EL INICIO DEL CUADRO HASTA EL INICIO DEL MANEJO CON ANTIVIRAL.

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Días transcurridos desde el inicio de los síntomas de encefalitis viral hasta que se inicio la terapia con antiviral.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de días que transcurrieron desde el inicio del cuadro clínico de encefalitis viral hasta que se inicio la terapia con antiviral. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
3. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
4. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de días.

4. NUMERO DE DIAS DESDE EL INGRESO HOSPITALARIO HASTA EL INICIO DEL MANEJO CON ANTIVIRAL.

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Días transcurridos desde el ingreso hospitalario hasta el inicio de la terapia con antiviral.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de días que transcurrieron desde el ingreso hospitalario hasta el inicio de la terapia con antiviral. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
3. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
4. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de días.

5. NUMERO DE DIAS QUE SE ADMINISTRO EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Número de días que duro la terapia con antiviral.
2. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de días que se administró la terapia antiviral, sin importar dosis o vía de administración. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
3. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
4. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
5. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de días.

EVOLUCIÓN

Se identificará la evolución clínica de los pacientes durante su hospitalización. Se evalúan los siguientes parámetros:

1. Días de estancia hospitalaria.

- a. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Días transcurridos desde el ingreso hasta su alta hospitalaria.
- b. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de días que transcurrieron desde su ingreso hospitalario hasta su alta. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
- c. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
- d. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
- e. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de días.

2. Número de pacientes que fallecieron durante la hospitalización.

- a. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Es el número de pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria.
- b. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Se tomara como el número de pacientes incluidos en este estudio que hayan fallecido durante su estancia hospitalaria, sin importar etiología. Se obtendrá este dato del expediente clínico.
- c. TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa.
- d. ESCALA DE MEDICIÓN. Discreta.
- e. UNIDAD DE MEDICIÓN. Número de pacientes.

3. Clasificación de las secuelas neurológicas presentes en los pacientes con encefalitis viral.

a. DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Una Secuela neurológica es cualquier déficit neurológico que aparece como consecuencia de la encefalitis viral.

b. DEFINICIÓN OPERACIONAL. Para fines de este proyecto se tomara como cualquier déficit neurológico que aparece como consecuencia de la encefalitis viral y se clasificaran de acuerdo a la escala de secuelas de Bohr:

I. SIN SECUELAS.

II. LEVE: Presencia de uno o más síntomas como vértigo, alteraciones de la memoria, cefalea, hipoacusia leve, problemas psicológicos menores, inestabilidad leve para la marcha. Su vida diaria y actividades laborales no son marcadamente afectadas.

III. MODERADA: Presencia de uno o más síntomas como ataxia para la marcha, paresia leve de extremidades, síndrome demencial o hipoacusia marcada. Afecta su vida diaria y capacidad laboral.

IV. SEVERA: Incapacidades clínicas más importantes que afectan seriamente su vida social y capacidad laboral, en algunos casos requiere cuidado interinstitucional.

c. TIPO DE VARIABLE. Cualitativas

d. ESCALA DE MEDICIÓN. Ordinales.

e. UNIDAD DE MEDICIÓN. De acuerdo a la escala de Bohr del grado I al IV.

IDENTIFICACIÓN DE AGENTE CAUSAL.

A. IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL.

1. **DEFINICIÓN CONCEPTUAL.** Es la identificación del agente causal de la encefalitis viral gracias a diversas técnicas moleculares.
2. **DEFINICIÓN OPERACIONAL.** Para fines de este protocolo se considerara que se identificó el agente etiológico de la encefalitis viral cuando:
 - a. Se detecten anticuerpos IgM específicos contra un virus en Líquido cefalorraquídeo.
 - b. Se logre amplificar ácido nucleíco viral por la prueba de reacción en cadena de polimerasa en Líquido cefalorraquídeo.
 - c. Se detecten anticuerpos IgM específicos contra un virus en Suero.
 - d. Se logre amplificar ácido nucleíco viral por la prueba de reacción en cadena de polimerasa en suero.
3. **TIPO DE VARIABLE.** Cualitativas
4. **ESCALA DE MEDICIÓN.** Nominal.
5. **UNIDAD DE MEDICIÓN.** Presencia o no del hallazgo.

DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO.

1. Identificación de pacientes.
2. Revisión de expedientes para captación de la información.
3. Análisis de los resultados.

ANALISIS DE LA INFORMACION.

Los datos clínicos descritos en los expedientes serán capturados mediante una ficha estructurada donde se registraran datos demográficos, manifestaciones clínicas, estudios de apoyo diagnostico como lo son el citoquímico de LCR, el electroencefalograma, estudios de neuroimagen, evolución clínica, tratamiento antiviral y si se logro identificar el agente causal del cuadro.

De acuerdo a la distribución de los datos se utilizara estadística paramétrica o no paramétrica, para utilizar las medidas de tendencia central y de dispersión que sean oportunas. Además se describirán porcentajes y proporciones. Los datos serán representados en gráficos cuando sea necesaria así su presentación.

Los parámetros a informar entre otros serán los siguientes:

- I. Promedio de edad total.
- II. Relación hombre: mujer.
- III. Media de edad por sexo.
- IV. Prevalencia estacional.
- V. Signos y síntomas más frecuentes.
- VI. Hallazgos en el citoquímico de LCR más comunes.

- VII. Hallazgos en el electroencefalograma.
- VIII. Hallazgos en la Tomografía de cráneo.
- IX. Hallazgos en la Imagen por resonancia magnética de cráneo.
- X. Porcentaje de pacientes con manejo antiviral.
- XI. Intervalo de días entre el inicio del cuadro y la instauración del tratamiento antiviral.
- XII. Intervalo de días entre el ingreso hospitalario y la instauración del tratamiento antiviral.
- XIII. Tasa de mortalidad.
- XIV. Porcentaje de pacientes con secuelas neurológicas y su clasificación según la escala de Bohr.
- XV. Porcentaje de aislamiento de agente causal.
- XVI. Agentes etiológicos más frecuentes identificados.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Al ser un estudio retrospectivo y que solo describe la información recolectada del expediente clínico, no implica ningún riesgo para el paciente y esta información se maneja de manera confidencial y anónima.

FACTIBILIDAD.

El proyecto se considera factible ya que como se ha mencionado en otros apartados del protocolo se dispone de la cantidad suficiente de pacientes y en la actualidad se realizan de manera rutinaria pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de encefalitis viral.

Además, no se requieren de recursos financieros adicionales a lo que ya se haya realizado al paciente. Por lo que no representa ningún costo adicional para el Hospital Juárez de México ni para el paciente.

En cuanto a recursos materiales se dispone del medico residente que capturará la información, bajo la tutoría del Dr. Alejandro González (Asesor teórico), médico adscrito del servicio de Neurología.

CRONOGRAMA

Elaboración de protocolo.	Marzo del 2010
Registro	Abril del 2010
Captación de información.	Abril del 2010.
Análisis de resultados.	Mayo del 2010.
Entrega de informe final por escrito	Julio del 2010.
Envió a publicación.	Si.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre marzo del 2005 y marzo del 2010 en el servicio de neurología del Hospital Juárez de México se hospitalizaron 36 pacientes con el diagnóstico inicial de encefalitis viral. En 10 de estos pacientes, al final se integró otro diagnóstico, por lo cual fueron eliminados de este estudio. El desglose de sus diagnósticos se muestra en el cuadro 1.

De los 26 casos restantes, no se encontró el expediente de 9 pacientes, por lo que también fueron eliminados del estudio. Por lo tanto solo se pudieron incluir 17 pacientes en este estudio.

CUADRO 1. DIAGNOSTICO FINAL DE LOS PACIENTES ELIMINADOS DEL ESTUDIO

PACIENTE	DIAGNOSTICO
1. Mujer 18 años.	▪ Trastorno esquizofreniforme.
2. Hombre 17 años.	▪ Encefalopatía post-ictal.
3. Mujer 40 años.	▪ Trastorno de conversión.
4. Mujer 60.	▪ Meningoencefalitis fímica.
5. Mujer 43 años.	▪ Meningoencefalitis bacteriana.
6. Hombre 30 años.	▪ Schwannoma del ángulo pontocerebeloso.
7. Hombre 21 años.	▪ Cerebelitis aguda no infecciosa.
8. Hombre 30 años.	▪ Encefalopatía post-ictal.
9. Mujer 20 años.	▪ Encefalopatía lúpica.
10. Hombre 25 años.	▪ Trastorno psicótico breve.

DATOS DEMOGRAFICOS.

Del total de pacientes analizados fueron 8 hombres (47.1%) y 9 mujeres (52.9%), con una relación hombre:mujer de 1:1.1. Respecto a la edad, la media fue de 36 años, con un rango de 19 a 54 años. Cuadro 2.

En el invierno se presentaron 7 casos, en primavera 3, en otoño 4 y en verano se registraron 3 pacientes. En el cuadro 2 se muestra el número de casos nuevos por mes.

CUADRO 2. DATOS DEMOGRÁFICOS.

EDAD	MEDIA	MEDIANA	RANGO
	36 AÑOS	35 AÑOS	19-54 AÑOS
SEXO	HOMBRE		MUJER
	8 (47.1%)		9 (52.9%)
INICIO DEL CUADRO	MES	NUMERO DE PACIENTES	
	▪ Enero	▪ 2	
	▪ Febrero	▪ 2	
	▪ Marzo	▪ 3	
	▪ Abril	▪ 3	
	▪ Julio	▪ 1	
	▪ Agosto	▪ 2	
	▪ Octubre	▪ 2	
	▪ Noviembre	▪ 1	
	▪ Diciembre	▪ 1	

DATOS CLINICOS.

El 94% de los pacientes presentó alteración de su estado de conciencia, seguida por desorientación, alteraciones en la memoria y del cálculo, en el 82.4% de los pacientes, mientras que las crisis epilépticas solo se refirieron en el 64.7%, fiebre en el 52.4% y cefalea en el 47.1%. En el cuadro 3 se describen las diferentes

manifestaciones clínicas de la encefalitis viral y su porcentaje de presentación en los pacientes de este estudio.

CUADRO 3. DATOS CLINICOS.

SINTOMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
▪ Alteración del estado de conciencia	16	94.1%
▪ Desorientación	14	82.4%
▪ Alteraciones en la memoria	14	82.4%
▪ Alteraciones en el calculo	14	82.4%
▪ Agitación psicomotriz	13	76.5%
▪ Alteraciones del juicio	12	70.6%
▪ Crisis epilépticas	11	64.7%
▪ Alteraciones del lenguaje	11	64.7%
▪ Alteraciones en la abstracción	11	64.7%
▪ Fiebre	9	52.9%
▪ Cefalea	8	47.1%
▪ Meningismo	8	47.1
▪ Alucinaciones	5	29.4%
▪ Paresia	4	23.5%
▪ Afección de nervios craneales	3	17.6%
▪ Disfunción cerebelosa	3	17.6%
▪ Afección sensitiva	0	0

APOYOS DIAGNÓSTICOS.

Se tomaron en consideración el citoquímico de líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma, la Tomografía de cráneo y la Imagen por resonancia magnética.

Cabe resaltar que 2 de los pacientes no tenían registro de glucosa sérica, al momento de la punción lumbar, por lo que no pudo determinarse si realmente existía una concentración baja de glucosa en el LCR. Pero en los 15 pacientes restantes se confirmó hipoglucorraquia. El 58.82% de los casos presentó hiperproteíorraquia, con un promedio en la concentración de proteínas de 75.64 mg/dl. Un solo paciente presentó eritrocitos en el LCR y se identificó pleocitosis en el 88.2% con predominio de linfocitos en el 81.8% de los casos. Cuadro 4.

CUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DEL CITOQUÍMICO DE LCR.

PARAMETRO	MEDIA	MEDIANA	RANGO
GLUCOSA	64.47 mg/dl	61 mg/dl	29-142 mg/dl
PROTEINAS	75.64 mg/dl	70 mg/dl	23-221 mg/dl
LEUCOCITOS	140.35 cel/mm ³	20 cel/mm ³	0-1101 cel/mm ³

HIPOGLUCORRAQUIA	INDETERMINADA	CONFIRMADA
	2 pacientes (11.8%)	15 pacientes (88.2%)
ERITROCITOS	Solo se reportó en un paciente +++	

ELECTROENCEFALOGRAMA.

Ningún paciente tuvo un registro electroencefalográfico normal, 15 pacientes tuvieron un ritmo de base lento, un paciente presentó actividad epileptiforme focal, una paciente presento focalización lenta temporal y en ninguno se registraron descargas epilépticas periódicas lateralizadas en focos temporales (PLEDS).

Cuadro 5.

CUADRO 5. HALLAZGOS EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA.

• EEG normal	0 pacientes.	
• Ritmo de base lento	Ritmo Delta 5 (29.4%)	Ritmo Theta 10 (58.8%)
• PLEDS	0 Pacientes.	
• Actividad epileptiforme focal	1 (5.9%), con ondas agudas en región fronto-centro-parietal derecha.	
• Focalización lenta temporal	1(5.9%), con ondas delta polifásicas de 1.5 a 2 Hz en regiones temporales.	
• Otros Hallazgos	<ul style="list-style-type: none"> • Dos pacientes (11.8%) como única alteración presentaron bajo voltaje. • Un paciente (5.9%) ondas delta en regiones posteriores. • Un paciente (5.9%), con asimetría interhemisférica por actividad lenta y de mayor voltaje en el hemisferio izquierdo además de presentar FIRDAS en regiones frontales de predominio izquierdo. 	

TOMOGRAFIA DE CRANEO.

Un paciente no contaba con TAC de cráneo, pero en el resto de los pacientes, doce tenían imágenes de TAC normales (70.6%), 4 pacientes presentaron imágenes compatibles con edema cerebral (23.5%), en ninguno hubo evidencia de hemorragia o realce con medio de contraste. Cuadro 5.

CUADRO 5. HALLAZGOS EN TAC DE CRANEO

Tac. Normal.	12 (70.6%)
Tac con imágenes compatibles con Edema cerebral.	4 (23.5%) <ul style="list-style-type: none">• Evidencia de edema en regiones temporales, en 2 pacientes.• Edema generalizado, con disminución importante de las cisternas de la base así como de los surcos y cisuras, en dos pacientes.
Tac con imágenes de hemorragia	0 pacientes.
Tac con realce Meníngeo con medio de contraste	0 pacientes.

RESONANCIA MAGNETICA.

Es el estudio de elección para encefalitis viral, y encontramos alteraciones en 10 pacientes (58.8%). Los hallazgos más reportado fueron la lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en regiones temporales (47.1%), seguidas de las lesiones en núcleos grises (17.6%). En el cuadro 6 se describen los hallazgos obtenidos en la IRM.

CUADRO 6. HALLAZGOS EN LA IRM DE ENCEFALO

• IRM normal.	7 pacientes (41.2%)
• Vasculitis u hemorragia.	0 pacientes.
• Refuerzo subependimario con gadolinio.	1 paciente (5.9%)
• Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en núcleos grises	3 pacientes (17.6%)
• Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en tallo cerebral.	1 paciente (5.9%) En pedúnculo cerebeloso medio derecho.
• Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en Temporal	8 pacientes (47.1%)
• Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en Frontal	1 paciente (5.9%)
• Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en Parietal	1 paciente (5.9%)
• Otros hallazgos	6 pacientes (35.3%)
	<ul style="list-style-type: none"> • Imagen hiperintensa en T2 y FLAIR en ínsula derecha y cuerpo calloso, 1 paciente. • Refuerzo aracnoideo con gadolinio en lóbulo temporal derecho, 2 pacientes. • Hernias uncales bilaterales y obliteración del espacio subaracnoideo, en 2 pacientes • Dilatación del sistema ventricular con migración transependimaria, 1 paciente. • Herniación amigdalina bilateral, 1 paciente.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

Catorce pacientes fueron manejados con Aciclovir (82.4%), tres pacientes no recibieron tratamiento antiviral (17.6%), 2 de estos pacientes tuvieron una mejoría clínica significativa en pocos días, y el otro paciente llegó 21 días después del inicio del cuadro y la presentación clínica y los hallazgos de imagen fueron atípicos.

Ningún paciente se maneja con otro antiviral. El promedio del tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro y el inicio del antiviral fue de 7.6 días. En doce de los 14 pacientes que recibieron tratamiento, se inició el antiviral el mismo día de su ingreso, otro paciente lo inició al día siguiente y a una paciente se le inició hasta 5 días después. El promedio de la duración del tratamiento antiviral fue 16.71 días. Los datos completos sobre el manejo se muestran en el cuadro 7.

CUADRO 7. TRATAMIENTO

Manejados con Aciclovir	14 pacientes (82.4%).				
Sin tratamiento antiviral	3 pacientes (17.6%).				
Manejados con otro antiviral	0 pacientes.				
Tratamiento con Aciclovir	MEDIA	MEDIANA	RANGO		
	16.71 días	15 días	2-35 días.		
Días transcurridos desde el inicio del cuadro y el inicio del Aciclovir	MEDIA	MEDIANA	RANGO		
	7.6 días	5.5 días	2-21 días.		
Días transcurridos desde su ingreso hospitalario y el inicio del Aciclovir	1 día	2 días	3 días	MEDIA	MEDIANA
	12 pacientes	1 paciente	1 paciente	1.3	1.6
	(85.7%)	(7.1%)	(7.1%)	días	días.

EVOLUCIÓN.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 20.41 días con un rango de 3-61 días. Solo falleció un paciente mientras se encontraba hospitalizado, quien presentó muerte cerebral secundaria a herniación uncal y amigdalina. Una paciente falleció en otro hospital semanas después de pedir su alta voluntaria y otro paciente falleció un año después del inicio del cuadro al presentar disfunción de válvula de derivación ventrículo-peritoneal que se colocó como consecuencia de hidrocefalia aguda secundaria al proceso viral. Diez pacientes presentaron secuelas neurológicas, 2 se clasificaron como leves, a 6 con secuelas moderadas y 2 con severas. Cuadro 8 y 8 BIS.

CUADRO 8. EVOLUCIÓN

1. Días de estancia Hospitalaria	MEDIA	MEDIANA	RANGO
	20.41 días	18 días	3-61 días.
2. Muerte intrahospitalaria	Un paciente (5.9%)		
3. Sin secuelas neurológicas	7 pacientes (41.2%)		
4. Con secuelas neurológicas	10 pacientes (58.8%)		
5. Clasificación de Bohr leve	2 pacientes (11.8%)		
6. Clasificación de Bohr moderada	6 pacientes (35.3%)		
7. Clasificación de Bohr severa	2 pacientes (11.8%)		

CUADRO 8 BIS. SECUELAS NEUROLOGICAS

NUMERO DE PACIENTES	TIPO DE SECUELAS
2	Epilepsia
2	Bradipsiquia
2	Alteraciones del lenguaje y de la lectura
2	Alteraciones en la memoria.
1	Alteraciones en la atención
4	Psiquiátricas
1	Paresia de ambos VI nervios craneales.
1	Alteraciones en la marcha.
1	Pérdida del control de esfínteres

IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL.

Se logro identificar el agente causal en 7 pacientes, lo que representa el 41.17% de los casos. En otro paciente el agente que se aisló fue el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) identificándose con las pruebas serológicas correspondientes. En el cuadro 9 se describen los agentes causales identificados y el método de diagnóstico.

CUADRO 9. IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL.

AGENTE	METODO DE DIAGNÓSTICO
1. Echovirus 11.	Identificación de anticuerpos IgM en LCR, con una titulación de 1: 128
2. Herpes simple	Aislamiento por PCR en LCR.
3. Herpes simple	Aislamiento por PCR en LCR.
4. Herpes simple	Aislamiento por PCR en LCR.
5. Herpes simple tipo 1	Aislamiento por PCR en LCR con 488 copias /ml e identificación de anticuerpos IgM en LCR, con titulación de 80
6. Herpes simple tipo 2	Aislamiento por PCR en LCR. Este paciente presento recaída en la cual se identifico nuevamente VHS-2 por PCR en LCR.
7. Herpes simple	Identificación de anticuerpos IgG en LCR, el diagnóstico se realizo de manera retrospectiva.

DISCUSIÓN.

Este estudio tuvo la finalidad de conocer el perfil clínico-epidemiológico de la encefalitis viral en el Hospital Juárez de México, para formarnos un contexto con el cual complementar nuestro abordaje diagnóstico y terapéutico, ya basado en las guías internacionales, pero enriquecerlo con los datos clínicos y epidemiológicos de nuestra población.

La encefalitis viral debe ser distinguida de la encefalopatía, la cual es definida como la alteración de la función cerebral secundaria a procesos metabólicos, hipoxia, isquemia, drogas, intoxicaciones, etc. ^{1, 2, 3}

Aproximadamente el 10% de los pacientes cuya primera impresión diagnóstica es un proceso de neuroinfección viral, finalmente reciben un diagnóstico diferente. ³ En nuestro caso tuvimos que eliminar 10 pacientes del estudio por esta causa. Los diagnósticos finales de estos pacientes fueron: Infecciones bacterianas, trastornos psiquiátricos, encefalopatía post-ictal, neoplasias y enfermedades reumáticas.

En un estudio prospectivo en 432 pacientes, Whitley et al. Confirmaron el diagnóstico de encefalitis viral en solo el 45% de los casos. Las infecciones por bacterias y hongos, las neoplasias, enfermedades vasculares y los trastornos metabólicos, correspondieron a los diagnósticos definitivos. ¹¹

Domingues et al. Evaluaron 49 casos de encefalitis aguda, en 18 pacientes las infecciones bacterianas, la toxicidad por drogas, cisticercosis, enfermedades vasculares y desordenes autoinmunes, fueron diagnosticados. ¹²

Nosotros encontramos como principal manifestación clínica de la encefalitis viral, la alteración del estado de conciencia con el 94.1%, seguida de la desorientación, el lenguaje y las alteraciones en la memoria, con el 82.4% cada una. En tercer lugar se presentó la agitación psicomotriz (76.5%), posteriormente alteraciones en el juicio (70.6%). Llama la atención que la crisis epilépticas, la fiebre y la cefalea correspondieron al 64.7%, 52.9% y 47.1% respectivamente. El meningismo solo se corroboró en el 47.1%.

A diferencia de lo descrito por Whitley y Gluckman que mencionan que las principales manifestaciones clínicas son fiebre y cefalea, que se acompañan generalmente de crisis epilépticas, alteración de la conciencia y del comportamiento.¹²

No encontramos estudios que evaluaran las manifestaciones clínicas de la encefalitis viral, de manera tan extensa como lo evaluamos en este estudio. El único estudio en México que habla del perfil clínico de la encefalitis viral, es sobre la experiencia de dos años en el hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza en población pediátrica, pero los autores agruparon a los pacientes por síndrome clínicos: 1) Síndrome febril, 2) Síndrome de daño neuronal, 3) Crisis convulsivas, 4) Alteración de los reflejos miotáticos, 5) Hipertensión endocranena y 6) Síndrome encefálico. Consideramos que algunos de estos grupos son poco específicos y no describen completamente la clínica del paciente.¹³

En cuanto a los parámetros del citoquímico del LCR, se confirmó hipogluorraquia en 15 pacientes, lo que corresponde al 88.2% de los casos. El 58.82% presentó

hiperproteínoorraquia, con un promedio en la concentración de proteínas de 75.64% mg/dl. Un solo paciente presento eritrocitos en el LCR y se identifico pleocitosis en el 88.2% con predominio de linfocitos en el 81.8% de los casos.

Estamos de acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, IDSA por sus siglas en ingles, en que el análisis de LCR es esencial (a menos que este contraindicado) en todo paciente con encefalitis. También coincidimos en que, el LCR de los pacientes con encefalitis viral, típicamente muestra una pleocitosis leve con predominio de mononucleares, aunque pueden predominar las células polimorfonucleares al inicio del cuadro. La concentración de proteínas es generalmente moderadamente elevada y la presencia de eritrocitos sugiere el desarrollo de una encefalitis hemorrágica.²

Aunque la IDSA refiere que la hipoglucoorraquia es inusual en encefalitis viral y que sugiere más una etiología bacteriana, por protozoarios u hongos, nosotros encontramos hipoglucoorraquia en la mayoría de nuestros pacientes. Pero Tyler menciona que en la encefalitis por Herpes es común la Hipoglucoorraquia moderada (30-40mg/dl). Por lo que los datos obtenidos en el estudio de LCR que muestran hipoglucoorraquia en el 88.2% de nuestra muestra, podría deberse a que el principal patógeno identificado fue el Herpes simple.⁸

Al describir los hallazgos del EEG, el cual estuvo alterado en todos nuestros pacientes, y cuyo hallazgo principal fue presentar un ritmo de base lento (88.2%), con predominio del ritmo Theta, en el 58.8% de los casos. Por lo que no diferimos con Markand en que el EEG es un indicador sensible de disfunción cerebral y

puede demostrar compromiso encefálico en los primeros estadios de la encefalitis viral.¹⁴ Aunque los resultados del EEG generalmente no son específicos, pueden sugerir una posible etiología.

En más del 80% de los casos de encefalitis por Herpes simple, se encuentran descargas periódicas epileptiformes lateralizadas en temporales (PLEDS)¹⁵. Aunque nosotros no las encontramos en ningún paciente con este diagnóstico.

Los resultados arrojados por la Tomografía de cráneo y la IRM en este estudio, confirman que la IRM es el método de imagen más sensible y específico para evaluar a los pacientes con encefalitis y que el uso de TAC de cráneo con o sin medio de contraste puede llegar a ser utilizada para evaluar a los pacientes con encefalitis viral, solo que la IRM no pueda realizarse.²

Como lo mencionan la IDSA y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, el aciclovir debe ser iniciado en todos los pacientes en los que se sospeche encefalitis viral, en espera de los resultados de apoyo diagnóstico. Porque el inicio temprano del tratamiento para la encefalitis por Herpes simple disminuye la mortalidad (del 70 al 20%) y las secuelas neurológicas serias.^{1, 2, 11, 16.}

Por lo que a catorce de nuestros pacientes iniciamos aciclovir en cuanto se sospechó el diagnóstico de encefalitis aguda. De los tres pacientes a los que no se manejó con aciclovir, en dos de ellos fue debido a que presentaron una mejoría clínica significativa en muy corto tiempo. El otro llegó al servicio 21 días después del inicio de los síntomas y con un cuadro clínico atípico.

Los pacientes con encefalitis por Herpes simple deben recibir tratamiento con aciclovir por 14-21 días a dosis de 10 mg/kg/cada 8 hrs, para evitar riesgo de recaídas^{2, 8}. Debido a que la terapia antiviral debe ser suspendida solo después de obtener un resultado negativo en el test de PCR en LCR para VHS y que el paciente tenga una baja probabilidad de tener encefalitis por esta etiología. Por todo esto nuestro promedio de días de tratamiento con aciclovir fue de 16.71 días.

Lamentablemente la mayoría de nuestros pacientes llegó a nuestro servicio después de varios días de haber iniciado con la sintomatología con un rango que va desde los 2 hasta los 21 días, con un promedio de 7.6 días. Lo que empeora el pronóstico.

Durante la estancia hospitalaria solo falleció una paciente, lo que equivale al 5.9% del total de los casos. Comparando este porcentaje con el estudio en población pediátrica del CMN La Raza del 2006, antes mencionado, que es del 2%.¹³, nuestro porcentaje es alto, pero nuestra muestra de pacientes es muy pequeña. Además en un estudio realizado en Australia de enero de 1990 a diciembre del 2000 en el que se revisaron las bases de datos de los servicios de epidemiología del estado de New South Wales, donde se estudiaron 5926 casos de encefalitis, la tasa de mortalidad fue del 4.6%.¹⁷

Para evaluar las secuelas de nuestros pacientes los catalogamos en tres grupos de acuerdo a su severidad. El 58.8% de nuestro paciente presentaron secuelas neurológicas y lamentablemente en el 35.3% se consideraron moderadas y en un 11.8% graves. En el estudio de Álvarez et al. De los 41 casos estudiados,¹¹

presentaron secuelas, lo que corresponde al 27%, un valor menor al presentado en nuestro estudio. Pero ellos dividieron las secuelas únicamente en sensitivas, motoras y psiquiátricas, sin especificar más al respecto y sin mencionar alguna afección en las funciones mentales o sobre el desarrollo psicomotor de su muestra, ya que es una población pediátrica. ¹³.

Se identificó el agente causal en el 41.7% de los casos, y el 29.4% correspondió al virus Herpes simple.

La detección de PCR en LCR es el método de elección. La detección de anticuerpos en LCR es útil en retrospectiva o en casos en los que el LCR fue obtenido tarde o cuando el PCR fue negativo en un inicio.

En la encefalitis viral los patógenos más comúnmente identificados son los Herpes virus. El Herpes simple es la causa más común de encefalitis esporádica aguda en niños mayores de 6 meses y adultos. No hay predisposición por género o estación del año. Su incidencia es de 1 caso x 250 mil habitantes/año en EU y de 2.5 x millón de habitantes en Suiza. El 90% de los casos de encefalitis por Herpes son provocados por el virus del Herpes simple tipo 1 y el 10% por el VHS tipo 2. ⁸.

Muchos países han realizado grandes estudios epidemiológicos para lograr identificar el agente causal de la encefalitis viral. En Inglaterra Davison et al. revisaron la estadística de un hospital, por un periodo de 9 años (1989-1998). Durante este periodo se atribuyeron 419 muertes a esta causa, lográndose identificar la etiología en solo el 50% de los casos. ¹⁸

Un Estudio realizado en Finlandia en el que se utilizo PCR para detectar varios virus en LCR, en pacientes con neuroinfección, incluyendo encefalitis, meningitis y mielitis, se encontró que: El virus varicela zoster fue el más frecuentemente encontrado (29%). El VHS y los enterovirus se detectaron en el 11% y la Influenza A en el 7% de los casos. Pero no encontraron la etiología en el 49% de los 322 pacientes.¹⁹

En el proyecto de encefalitis de California en el que se buscaban identificar el agente causal, no se logro identificar la etiología en 208, de los 334 pacientes estudiados en el periodo de 1998-2000, a pesar de una extensa evaluación. En otro estudio realizado en E.U. sobre personas que fallecieron por encefalitis aguda, en el 81.5% al 86.2% de los casos, la etiología no fue identificada.²⁰

Por lo que nuestro porcentaje de identificación del agente es similar a la reportada por otros países, a pesar de que no contamos con los recursos necesarios.

En nuestro hospital no se realizan los test para la identificación de virus por PCR o la detección de anticuerpos IgM en LCR o suero, por lo que son enviados a otras instituciones. Generalmente mandamos estas muestras al INDRE, donde estos estudios son gratuitos para nuestra institución, pero al reportarnos los resultados, no especifican el tipo de virus Herpes simple. En otras instituciones como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zuvirán si reportan el tipo de virus Herpes simple y la carga viral, pero su costo, la mayoría de las veces no es costeable para nuestra población.

CONCLUSIONES.

La incidencia de encefalitis viral no está bien documentada. En México se carece de cifras estadísticas actualizadas de la totalidad de casos que se presentan en el país, así como de estudios clínicos y epidemiológicos de este padecimiento.

La identificación del agente causal no puede realizarse hasta en el 70% de los casos. Esta situación también se presenta en los países desarrollados.

El abordaje de un paciente con encefalitis debe ser hecho para establecer un diagnóstico etiológico, aunque no haya un tratamiento efectivo.

La identificación de un agente específico es importante para la instauración del tratamiento, el pronóstico, la profilaxis para familiares y las intervenciones de salud pública.

La evaluación clínica debe individualizarse y debe ser guiada por datos epidemiológicos y clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner I. y col. VIRAL ENCEPHALITIS: A REVIEW OF DIAGNOSTIC METHODS AND GUIDELINES FOR MANAGEMENT. *European journal of neurology* 2005; 12:331-343.
2. Tunkel AR. Y col. THE MANAGEMENT OF ENCEPHALITIS: CLINICAL PRACTICE GUIDELINES BY THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. *Clinical Infectious diseases* 2008; 47:303-327.
3. Kennedy PG. VIRAL ENCEPHALITIS: CAUSES, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. *J Neurol Neurosurg* 2004; 75 (suppl 1): i10-i15.
4. Warnatz K. y col. INFECTIOUS CNS DISEASE AS A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES: THREE CASE REPORTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:50-57.
5. Petros IR. Y col. SEVERE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN APPARENTLY IMMUNOCOMPETENT PATIENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *Virology journal* 2008, 5: 47-52.
6. Salvan AM. y col. ATLAS OF BRAIN PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTRA. PART III: VIRAL INFECTIONS. *J. Neuroradiol* 1999; 26: 154-161.
7. Debiasi RL. Kenneth LT. MOLECULAR METHODS FOR DIAGNOSIS OF VIRAL ENCEPHALITIS. *Clinical microbiology Reviews* 2004, 17:203-225.
8. Boivin G. y col. DIAGNOSIS OF HERPES VIRUS INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. *Herpes* 2004; 11 supplement 2:48A-56A.
9. Kenneth LT. HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: ENCEPHALITIS AND MENINGITIS, INCLUDING MOLLARET'S. *Herpes* 2004; 11 Supplement 2: 57A-64A.
10. Transverse myelitis consortium working group. PROPOSED DIAGNOSTIC CRITERIA AND NOSOLOGY OF ACUTE TRANSVERSE MYELITIS. *Neurology* 2002; 59:499-505.
11. Barros DR y col. MANAGEMENT OF ACUTE VIRAL ENCEPHALITIS IN BRAZIL. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009; 13: 433-439.

12. Kimberlin AJ. MANAGEMENT OF HSV ENCEPHALITIS IN ADULTS AND NEONATOS: DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT. *Herpes* 2007; 14: 11-16.
13. Alvarez HL. ESTUDIO CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE ENCEFALITIS VIRAL EN LA EDAD PEDIATRICA, EXPERIENCIA DE 2 AÑOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA". *Enfermedades infecciosas y microbiología* 2006; 26: 72-77.
14. Markand ON. EEG IN THE DIAGNOSIS OF CNS INFECTIONS. In: Roos KL, ed. *Central nervous system infectious diseases and therapy*. New York: Marcel Dekker, 1997:667-90.
15. Whitley RJ y col. HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS: CLINICAL ASSESSMENT. *JAMA* 1982; 247:317-20.
16. Big C y col. VIRAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM; A CASE-BASED REVIEW. *Clinical Medicine & Research* 2009; 4: 142-146.
17. Huppatz C y col. ETIOLOGY OF ENCEPHALITIS IN AUSTRALIA, 1990-2007. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 13:1359-1365.
18. Davison KL y col. VIRAL ENCEPHALITIS IN ENGLAND 1989-1998: WHAT DID WE MISS? *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 234-240.
19. Rantalaiho T y col. ACUTE ENCEPHALITIS FROM 1967 TO 1991. *J Neurol Sci* 2001; 184: 169-177.
20. Khetsuriani N. TRENDS IN ENCEPHALITIS-ASSOCIATED DEATHS IN THE UNITED STATES. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 583-591.