



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**FACTORES PRONÓSTICO EN ENCEFALITIS VIRAL EN EL HOSPITAL
JUAREZ DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. VICTORIA DANIELA SERRANO ANZALDO

ASESOR METODOLOGICO Y EXPERTO:

DRA. ANGELICA ERNESTINA RUIZ FRANCO





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.

INDICE

1)	Introducción	2
2)	Antecedentes Generales	3
3)	Justificación	19
4)	Pregunta de investigación	21
5)	Hipótesis	21
6)	Objetivos	22
	6.1. Generales	22
	6.2. Específicos	
7)	Metodología	23
	7.1 Diseño de la investigación	23
	7.2 Definición de la población	23
	7.3 Criterios de inclusión	24
	7.4 Criterios de exclusión	24
	7.5 Definición de las variables	25
	7.6 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información	28
8)	Análisis e interpretación de los resultados	28
9)	Recursos	29
10)	Aspectos éticos	30
11)	Aspectos de bioseguridad	30
12)	Cronograma de actividades	31
13)	Resultados	32
14)	Discusión	41
15)	Conclusiones	43
16)	Bibliografía	44

1) INTRODUCCION

La encefalitis aguda es una emergencia médica, y representa un verdadero problema sanitario emergente, dado el aumento sostenido de la cantidad de casos en los últimos años¹

Constituye un síndrome con numerosas etiologías, la mayoría virales, que varían según la localización geográfica y la estación del año. En nuestro entorno, las causas más frecuentes son los virus del grupo herpes. Sin embargo, el incremento de los viajes, la inmigración y, en general, los frecuentes desplazamientos de la población nos enfrentan a patologías poco frecuentes en nuestro entorno habitual².

Los pacientes con encefalitis pueden requerir cuidados críticos por diversas razones, que incluyen los problemas respiratorios derivados del deterioro del nivel de consciencia, crisis epilépticas y la hipertensión intracraneal secundaria al edema cerebral. Ocasionalmente, los pacientes requieren cirugía. La encefalitis debe diferenciarse de la encefalopatía que se define como una perturbación de la función cerebral que no es debido a un proceso estructural directa o inflamatorio².

La infección del sistema nervioso central (SNC) por el virus del herpes simple se ha reconocido como la causa más común de encefalitis esporádica fatal en adultos. La encefalitis herpética tiene una incidencia de 4 casos por millón de habitantes. La presentación clínica junto al electroencefalograma (EEG), la resonancia magnética y el análisis del LCR son claves en su diagnóstico. La PCR en el líquido cefalorraquídeo es altamente sensible y específica (95%) aunque puede ser negativa los 3 primeros días de la enfermedad³.

El grado de lesión cerebral y las secuelas de la enfermedad depende del patógeno específico, el estado inmunológico del huésped y una gama de factores ambientales; aunque la terapia antiviral se limita solo a ciertos agentes, el diagnóstico correcto y el tratamiento de apoyo y sintomático son obligatorios para asegurar un mejor pronóstico³.

El factor que más impacto ha demostrado en el pronóstico del paciente es la identificación del agente causal, entre las herramientas para el diagnóstico sin duda la resonancia magnética ha modificado el paradigma del estudio de las enfermedades neurológicas³.

A pesar de la elevada morbilidad y mortalidad, todavía es un síndrome poco estudiado y poco se sabe sobre los factores que pueden influir en el resultado final de los pacientes

con encefalitis¹.

2) ANTECEDENTES / MARCO TEORICO

La encefalitis aguda es una forma grave de enfermedad neurológica causada por la inflamación del parénquima cerebral. Cuando en la evaluación de pacientes se encuentra alteración del estado mental, debemos diferenciar el tipo de encefalopatía desde encefalitis infecciosa, así como postinfecciosa, parainfecciosa o mediada inmunologicamente, tal como encefalomiелitis diseminada aguda¹⁰

La invasión del sistema nervioso central está relacionada a una disrupción en los mecanismos de defensa del huésped más que a la virulencia del virus infectante. La encefalitis es una complicación inusual de las infecciones virales sistémicas comunes como por ejemplo en Virus del Herpes Simple y enterovirus. La mayoría de las infecciones virales causan tanto involucro meníngeo denominado meningitis aséptica o un síndrome clínico leve de meningoencefalitis más bien que una forma alarmante de encefalitis¹⁰

DEFINICIÓN

Siguiendo un reciente consenso internacional, la encefalitis fue definida por la presencia de alteración del estado mental (disminución en el estado de conciencia, letargo, o cambios en la personalidad) en las últimas 24 horas, con algunas de las siguientes manifestaciones asociadas: 1) fiebre > o igual a 38°C con 72 horas antes o después de la presentación; 2) crisis convulsivas parciales o generalizadas; 3) datos de focalidad neurológica; 4) conteo celular en el líquido cefalorraquídeo por arriba de 5/mm³; 5) anomalías en el parénquima encefálico en la neuroimagen; 6) anomalías en el electroencefalograma⁶

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia anual de la encefalitis en todo el mundo es estimada en 0.07 a 12.6 casos por cada 100.000 habitantes⁶.

La causa específica queda sin determinarse en el 50% de los casos. En nuestro entorno, las causas más frecuentes son los virus del grupo herpes. Sin embargo, el incremento de los viajes, la inmigración y, en general, los frecuentes desplazamientos de la población nos enfrentan a patologías poco frecuentes en nuestro entorno habitual. Ése fue el caso de la encefalitis del Nilo Occidental (West Nile encephalitis), un arbovirus transmitido por mosquitos que es frecuente en determinadas zonas de África y desconocido en Estados Unidos hasta el año 1999, época en que se “importó” a Nueva York, y posteriormente se extendió por todo el país y Canadá. En viajeros procedentes de Europa central y Europa del Este hay que considerar la posibilidad de una encefalitis transmitida por garrapatas (tick-borne encephalitis), otro arbovirus no frecuente en España, pero endémica en dichas localizaciones. El cuadro clínico neurológico asociado también puede ser de ayuda para orientar la etiología de una encefalitis viral⁹

El costo anual de la hospitalización por encefalitis se ha estimado en \$630 millones, excluyendo aun la rehabilitación y los cuidados a largo plazo.

La tasa de mortalidad oscila entre el 7 y el 18%, la discapacidad severa se ha escrito hasta en un 56% de los sobrevivientes⁹

ETIOLOGIA ESPECIFICA Y PATOGENIA

▪

Debemos diferenciar el tipo de encefalopatía desde encefalitis infecciosa, así como postinfecciosa, parainfecciosa o mediada inmunológicamente, tal como encefalomielitis diseminada aguda¹⁰

Iniciaremos la descripción de las diversas causa virales (Tabla1).

Tabla 1. Agentes causales de encefalitis viral

Agentes causales de encefalitis viral		
Virus DNA	Herpes	VHS I y II, VZV, CMV, VEB.
	Adenovirus	HVH 6, 7 y 8, VH-B Encefalitis postvacunales (poxvirus)
Virus RNA	Mixovirus	Gripe, Parainfluenza, Parotiditis, Sarampión
	Arbovirus	Transmitidos por mosquitos: E. de California, E. De Saint Louis, E. Equina del Oeste, E. Equina del Este, E. Japonesa, E. Equina Venezolana Transmitidos por garrapatas E. De Europa Central, E. Rusa No transmitidos por artrópodos: Rubeola
	Picornavirus	Enterovirus, Coxsackievirus Poliovirus, Echovirus Rinovirus
	Arenavirus	Virus de la coriomeningitis linfocitaria, Fiebre Hemorrágica.
	Rabdovirus	Rabia
	Retrovirus	VIH, HTLV 1 y 2
	Papovirus	JC

ENCEFALITIS ASOCIADAS A VIRUS

Encefalitis herpética.

La etiología más frecuente de encefalitis esporádica es el *herpes virus simple tipo 1* (HSV-1); su incidencia se estima en 4 casos por millón de habitantes.

De los casos en los que se detecta la causa, el herpes virus simple (HSV) es responsable de un 35-55% de los casos. Más del 90% de los casos del adulto se deben al HSV-1 (un tercio de los casos ocurre antes de los 20 años), mientras que en el período neonatal, el 80% de los casos se debe al tipo 2 herpes virus tipo 2 (HSV-2), que se asocia con el herpes genital y que es consecuencia del paso a través de un canal del parto infectado.

Alrededor de un tercio de los casos de encefalitis herpética por HSV-1 ocurren en menores de 20 años, y probablemente son consecuencia de una primoinfección, mientras que el resto de los casos se deben a una reactivación viral.

Conviene recordar que, aproximadamente, el 60-80% de los adultos son seropositivos para el HSV-1, lo cual refleja que padecieron una primoinfección previa en la juventud,

generalmente una gingivoestomatitis o un síndrome similar a la mononucleosis. La primoinfección se transmite por contacto con secreciones respiratorias y saliva. La encefalitis ocurre en todas las épocas del año, y afecta a ambos sexos, sin que se hayan detectado factores de riesgo predisponentes¹⁰

El virus penetra a través de la mucosa oral u ocular (genital en el HSV-2) y es transportado retrógradamente a través de axones sensitivos, al ganglio trigeminal o a ganglios raquídeos, el tronco cerebral o el cerebro, donde permanece latente por largos períodos de tiempo hasta que se reactiva, dando lugar a la encefalitis¹⁵

El cuadro clínico, con porcentajes aproximados según las diversas series, incluye la alteración de la consciencia (95%), fiebre (90%), cefalea (80%), cambios de personalidad (80%), crisis epilépticas (60%) y focalidad neurológica (afasia, hemiparesia u otros, 40%).

Aproximadamente un 75% de los pacientes presenta un EEG anormal, incluyendo un enlentecimiento de la actividad —bien difuso, bien focalizado a regiones temporales— o descargas periódicas lateralizadas. Aunque no hay un patrón EEG exclusivo de esta entidad, la presencia de alteraciones focales frontotemporales en un contexto clínico adecuado es altamente sugestiva de la encefalitis herpética. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una pleocitosis linfocitaria (entre 200 y 500/mm³ habitualmente), con un incremento de proteínas y valores normales de glucorraquia (puede estar moderadamente descendida en un 5% de los casos). El recuento celular es normal en un 5% de los pacientes (más frecuente en inmunodeprimidos), y existe un predominio polinuclear en menos del 2% de los casos confirmados, por lo que su presencia debe orientar hacia otras etiologías⁹.

La resonancia magnética (RM) craneal muestra alteraciones en más del 90% de los pacientes, fundamentalmente una alteración de la señal sobre la región frontotemporal; frecuentemente, existe un componente hemorrágico. La RM muy precoz puede ser normal, pero siempre muestra alteraciones a partir de las 48 h del inicio de los síntomas⁹.

El diagnóstico de confirmación en la actualidad se basa en la detección de genoma viral

en el LCR mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que ha suplantado a la biopsia cerebral como medio diagnóstico de elección.

Su especificidad y sensibilidad son superiores al 95%, aunque esta última varía con el momento de la obtención de la muestra en relación con el comienzo de la enfermedad. Por tanto, existen muy pocos falsos positivos en laboratorios con experiencia; los falsos negativos ocurren en punciones traumáticas (hay productos hemáticos que interfieren con la técnica), en las primeras 72 h de la enfermedad o tras 14 días de tratamiento con Aciclovir¹⁰.

El tratamiento de elección en la actualidad es el Aciclovir intravenoso, a una dosis de 10 mg/kg/8 h. La duración no ha sido bien establecida, pero en función de los estudios existentes, se recomiendan 10-14 días de tratamiento. En pacientes con inmunodepresión se debe prolongar a 21 días.

Ocasionalmente, aparecen recidivas tras el cese del tratamiento, y resistencias virales al fármaco, en cuyo caso el foscarnet es la opción terapéutica que debe considerarse¹⁰.

El *virus de la varicela-zóster* produce también una encefalitis que sigue 3 patrones clínicos diferentes dependiendo de la localización del virus durante su reactivación, así como del modo en que fue transportado al sistema nervioso central. La diseminación hematogena da lugar a una vasculitis de grandes o de pequeños vasos. La de grandes vasos ocasiona la aparición de infartos isquémicos o hemorrágicos en el territorio de la arteria afectada; sucede semanas o meses después de la aparición de un zóster en la región trigeminal (herpes zóster oftálmico) en pacientes inmunocompetentes. La vasculitis de pequeño vaso cursa con pequeñas lesiones isquémicas, hemorrágicas o desmielinizantes en las zonas de interfase entre la sustancia gris y la blanca; ocurre casi exclusivamente en inmunodeprimidos y, con frecuencia, sin lesión cutánea precedente. Finalmente, la encefalitis puede presentarse en forma de una periventriculitis como resultado de una diseminación viral ventricular o de lesiones isquémicas o desmielinizantes en la región periventricular; se presenta como una meningoencefalitis con o sin hidrocefalia en pacientes inmunocomprometidos⁸.

El LCR muestra una pleocitosis moderada (en torno a 100 céls./mm³), con aumento de proteínas y glucorraquia normal. El diagnóstico se basa en la detección del genoma

viral mediante PCR en el LCR, así como en la demostración de IgM frente al virus en el LCR o de un aumento del título de anticuerpos específicos en el LCR.

La incidencia de esta encefalitis se ha estimado en 1-2 individuos por cada 10.000 casos de varicela. El riesgo anual de reactivación del virus del zóster se incrementa con la edad y con los estados de inmunosupresión, como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque no existen ensayos aleatorizados y controlados para su tratamiento, se emplea aciclovir intravenoso (10 mg/kg/ 8 h) durante 14-21 días. En los casos de arteritis, además, se suelen emplear corticoides (recomendación C, basada en opiniones de expertos o estudios descriptivos)⁸.

Otro virus del grupo herpes, el *citomegalovirus*, produce encefalitis en pacientes inmunosuprimidos, particularmente con infección por VIH. Para su tratamiento se emplea ganciclovir intravenoso 5 mg/12 h durante 2 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día. Algunos autores recomiendan asociar foscarnet. Aunque el valaciclovir oral tiene una excelente biodisponibilidad, no existen estudios que avalen su uso en este contexto⁹.

Encefalitis por arbovirus

Los *arbovirus* son virus transmitidos por artrópodos (arthropod-borne virus), bien mosquitos o bien garrapatas, que producen un cuadro clínico variado, incluyendo la infección asintomática, el síndrome febril, fiebres hemorrágicas, meningitis y encefalitis, a veces acompañadas de parálisis flácida. Son más frecuentes en los meses de verano¹⁰.

Se trata de zoonosis esporádicas o epidémicas, en las que suelen estar involucradas diversas aves y roedores como reservorio, y en las que el hombre se infecta de forma accidental, sin formar parte del ciclo vital. Existen más de 150 especies patógenas para el hombre, divididas en diferentes familias, entre las que destacan los alfa-virus, los bunyavirus (el virus de la Toscana y otros) y los flavivirus. En Europa, las arbovirosis con afectación neurológica más frecuentes son la encefalitis transmitida por garrapatas, la infección por el virus de la Toscana y las enfermedades por flavivirus que incluyen al virus del Nilo Occidental. Las migraciones aviares y los viajes hacen que estas infecciones aparezcan en lugares donde no se habían descrito previamente. En

España, la única arbovirosis descrita es la infección por el virus de la Toscana¹⁰.

El cuadro clínico neurológico producido por estos virus corresponde a una meningitis aséptica o a una encefalitis, y el diagnóstico se basa en la serología, particularmente el ELISA, para la detección de IgM e IgG específicas en suero y LCR. El aumento del título de IgG entre la fase aguda y 3 semanas después es diagnóstico. Existe la posibilidad de detección del genoma viral en el LCR en determinados virus. No existe tratamiento específico, y el diagnóstico precoz, la prevención de la picadura y la vacunación para aquellos casos en los que está disponible son los métodos más eficaces para luchar contra estas infecciones¹⁰.

El *virus de la Toscana* es un virus transmitido por mosquitos cuyo reservorio animal no se conoce. El virus se distribuye por todos los países mediterráneos, incluyendo España, donde se aisló por primera vez en 1988 en pacientes con meningitis linfocitaria.

Da lugar con más frecuencia (particularmente en adultos jóvenes) a una meningitis aséptica de curso benigno, y, con menos frecuencia, a una encefalitis. El LCR revela una pleocitosis linfocitaria con hiperproteínorraquia y glucorraquia normal. En España se ha descrito una serie de 17 pacientes con meningitis por el virus de la Toscana detectados entre los años 1988 y 2003⁹.

La encefalitis transmitida por garrapatas, está causada por un flavivirus, una familia que incluye virus transmitidos por garrapatas y mosquitos, entre los que se encuentran el virus Nilo Occidental, el de la encefalitis japonesa o la de San Luis, y otros.

La encefalitis por garrapatas es muy frecuente en Austria, Rusia y otros países del centro y este de Europa. Se transmite por garrapatas del género *Ixodes*, el mismo vector involucrado en la enfermedad de Lyme. La actividad de estas garrapatas en Europa comienza en primavera y continúa hasta noviembre. La enfermedad se adquiere, por tanto, en torno al verano, particularmente al practicar actividades recreativas al aire libre⁹.

Las profesiones relacionadas con actividades al aire libre representan grupos de riesgo, aunque los programas de vacunación están cambiando esta situación. En España no se

han descrito casos hasta el momento, aunque ésta es una enfermedad que se podría presentar en un viajero procedente de áreas endémicas; no es descartable que algún caso haya pasado sin diagnosticar o que no haya sido comunicado⁸.

La encefalitis aparece tras un período de incubación de 8 días (intervalo de 4 a 28 días) después de la picadura, la cual pasa desapercibida en un tercio de los casos. La enfermedad sigue un curso bifásico. El LCR muestra una pleocitosis moderada (generalmente < 100 céls./mm³), inicialmente de predominio polinuclear y posteriormente linfocitario. El nivel de proteínas está discretamente elevado, y la glucorraquia es normal. Un 20% de los pacientes tiene alteraciones en la RM craneal, habitualmente localizadas en el cerebelo, tálamo, caudado y el tronco cerebral. El EEG muestra alteraciones inespecíficas en la mayoría de los pacientes⁸.

Algunos pacientes desarrollan una parálisis flácida similar a la poliomielitis, aunque a diferencia de ésta, tiene preferencia por afectar a los miembros superiores. La serología demuestra la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG frente al virus en suero obtenido en la fase encefalítica de la enfermedad.

No existe tratamiento específico para esta infección. No se ha demostrado la utilidad de los corticoides. Un 5-10% de los pacientes requerirán ventilación asistida. Existen vacunas que se han empleado con éxito en Austria (tasa de protección > 90%), aunque su efectividad no se ha demostrado en estudios controlados⁸.

Virus del Nilo Occidental

Aunque en España no se han descrito casos hasta la fecha, se ha comunicado la presencia del virus del Nilo Occidental asociado a meningoencefalitis en Francia, Portugal y países del Magreb, lo que podría incrementar el riesgo de su aparición esporádica en nuestro entorno. Además, es preciso tenerlo en cuenta en viajeros de zonas endémicas.

El virus del Nilo Occidental afecta primordialmente a pájaros y se transmite por mosquitos Culex. El hombre y el caballo se infectan ocasionalmente. La infección aparece en primavera y continúa hasta el otoño, coincidiendo con la efervescencia de los mosquitos.

La mayor parte de estas infecciones son asintomáticas. Una de cada 5 personas

infectadas desarrolla una enfermedad febril leve de tipo gripal que dura 3-6 días, conocida como la fiebre del Nilo, y que se acompaña de malestar general, cefalea, síntomas gastrointestinales y exantema. Una de cada 150 presenta afectación neurológica importante en forma de meningitis o encefalitis. El período de incubación es de 2 a 14 días. Aunque la infección aparece en personas sanas, un porcentaje elevado de los pacientes tienen una enfermedad concomitante, y la mayoría están por encima de los 50 años de edad¹⁰.

La meningitis es inespecífica (meningitis aséptica). La encefalitis puede ser focal o difusa, y puede acompañarse de afectación de la motoneurona inferior. Es de predominio subcortical (la afasia y los cambios de personalidad son, por tanto, infrecuentes) y se caracteriza por la aparición de un síndrome parkinsoniano, mioclonías y temblor. Estas alteraciones son consistentes con la afinidad de este virus por los ganglios de la base, como revelan los hallazgos en la RM craneal. Las crisis son menos frecuentes (5%) que en la encefalitis herpética (40%). Un 20-60% de los pacientes con infección del sistema nervioso presentan una parálisis aguda y asimétrica en extremidades secundaria a afectación de la motoneurona inferior similar a la poliomielitis, que puede acompañar a la encefalitis o acontecer de forma aislada.

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (un 40% tiene predominio inicial polinuclear) en torno a 200 céls./mm³ con elevación moderada de proteínas (en torno a 100 mg/ dl) y glucorraquia normal¹⁰.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgM en el LCR, que tiene una sensibilidad del 80% en la primera muestra. La PCR en el LCR tiene una sensibilidad inferior. No hay una terapia específica para la infección por el virus del Nilo Occidental; el manejo del paciente se basa en el tratamiento sintomático. En algunas ocasiones se han empleado las inmunoglobulinas intravenosas, aunque se desconoce su eficacia. Hay diversas vacunas en desarrollo, pero actualmente no están disponibles para su uso en humanos. Los pacientes con meningitis se recuperan en días o meses. El pronóstico es peor para los pacientes con encefalitis, cuya mortalidad ronda el 10% y deja secuelas en el 25%¹⁰.

Enterovirus

Son responsables de un 10-20% de las encefalitis en las que se identifica un agente etiológico, y de un 70-80% de los casos de meningitis aséptica. Son virus RNA, transmitidos por la ruta fecal-oral, y de ellos los más probables causantes de encefalitis son los virus ECHO (6, 9 y 18) y Coxsackie (A9, B2 y B5). Su clasificación taxonómica se ha modificado recientemente en 4 grupos (A-D). Habitualmente causan una enfermedad benigna, aunque en pacientes con agammaglobulinemia la infección puede ser grave. Recientemente se identificó a los enterovirus 71 como una infección emergente en niños a nivel mundial, con importantes epidemias en Taiwán y otros países del sudeste asiático y, más recientemente, en Estados Unidos. Producen fiebre persistente, herpangina, linfopenia y la enfermedad de mano-pie-boca. Puede cursar con complicaciones hemorrágicas cardiopulmonares y encefalíticas con afectación del tronco cerebral que suelen ser fatales⁹.

ENCEFALITIS NO ASOCIADAS A VIRUS

▪

Especial interés está despertando los pacientes que presentan encefalitis asociado a trastornos paraneoplásicos u otra condición autoinmune.

En encefalitis límbicas se han reportado asociación a autoanticuerpos paraneoplásicos como anti-Hu, anti-Ro, anti-MA1 o anti –MA2. Esta condición difiere de la encefalitis viral en que su aparición es por lo general mas gradual y progresivo. El mas frecuente de estos cuadros suele ser el asociado a anticuerpos anti receptor NMDA (anti-NMDAR)¹¹

Encefalitis por Anticuerpos Receptor NMDA

La encefalitis anti-NMDAR inicialmente se encontró en pacientes asociados a tumos de ovario o teratoma. 65% de los casos se produjo en mujeres jóvenes. Clínicamente se caracteriza por crisis convulsivas, alteraciones en el lenguaje, psicosis, alteraciones autonómicas y anormalidades en el EEG¹¹.

El LCR por lo general muestra pleocitosis con linfocitos o recuento celular normal, hiperproteinorraquia y normogluorraquia. En la imagen por resonancia magnética se observan anormalidades en el lóbulo temporal en el 48% de los pacientes. El tratamiento esta basado en corticoesteroide, recambio plasmático inmunoglobulina o un

agente inmunomodulador como ciclofosfamida, recientemente se ha introducido el uso de rituximab actuando contra los antígenos de superficie, con buena respuesta a tratamiento¹¹.

Encefalomiелitis diseminada aguda

Durante la evaluación de pacientes con alteración estado mental, el clínico debe distinguir encefalitis infecciosa de encefalopatía, así como postinfecciosa o mediada inmunológicamente o un síndrome neurológico parainfeccioso, tales como encefalomiелitis diseminada aguda⁹.

Aunque los virus más comúnmente pueden causar enfermedad, es una condición en la cual hay una desmielinización generalizada y que se produce en un patrón monofásico, a menudo después de una infección viral o se sospecha posterior a la inmunización. Es presumiblemente como el resultado de una reacción inmune mediada contra un componente de la normalidad cerebro, como la mielina⁹.

Esta tiende a ocurrir preferentemente en niños y a menudo se produce dentro de un mes posterior a la aplicación de una vacuna sin complicaciones, tiene enfermedad prodrómica tal como una exantema de la niñez, infección de las vías respiratorias superiores o gastroenteritis. Los síntomas son monofásicos y se desarrollan en pocos días, existen signos focales múltiples como la afección al nervio óptico, la médula espinal y cerebelo.

La progresión rápida al coma es más común que en la mayoría de las encefalitis virales⁹.

En la imagen de resonancia magnética (RM) se distinguen de la encefalitis viral, con la presencia de lesiones de sustancia blanca difusas, con hiperintensidad en T2 y T1, que realzan posterior a la administración de gadolinio⁹.

La presencia de proteína básica de mielina y bandas oligoclonales en el LCR apoya el diagnóstico de EMDA, aunque éstas también pueden estar presentes en pacientes con algunos tipos de encefalitis.

Por el contrario, los pacientes con EMDA no tiene infección viral detectable en el sistema nervioso central, y como resultado, los cultivos virales del LCR o tejido cerebral y los estudios de PCR suelen ser negativos. Las convulsiones y signos neurológicos focales son poco comunes, y los pacientes presentan un deterioro constante de el estado mental⁹.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

▪

El diagnóstico de encefalitis viral se sospecha en el contexto de una enfermedad febril acompañada de cefalea, alteración del nivel de conciencia, síntomas y signos de disfunción cerebral. Estos pueden consistir de anormalidades que se pueden clasificar en cuatro: disfunción cognitiva aguda (alteraciones de la memoria), cambios en el comportamiento (desorientación, alucinaciones, psicosis, cambios en la personalidad, agitación), alteraciones neurológicas focales (como anomia, disfasia, hemiparesia, hemianopsia etc.) y convulsiones¹³.

Después de que el diagnóstico es sospechado, el enfoque debe consistir en la obtención de una *historia clínica* neurológica meticulosa⁶.

Puede ser importante obtener la información relevante a partir de un acompañante (familiar, amigo, etc.) si el paciente se encuentra en un estado de confusión, inquieto y desorientado. La ubicación geográfica, así como un reciente viaje podría ser de relevancia para identificar el patógeno causal que son endémicas o prevalente en ciertas regiones geográficas. Del mismo modo, la aparición estacional puede ser importante para otros patógenos tales como virus de la polio. La ocupación bien puede ser importante (como en caso de un trabajador forestal con la enfermedad de Lyme). El contacto con animales, tales como animales de granja, ya que los animales sirven como reservorios de ciertos virus (por ejemplo, la fiebre del Nilo Occidental y el brote de 1999 de la enfermedad en Nueva York). Antecedente de mordeduras de animales pueden ser relevantes para la infección por arbovirus así como la rabia⁶.

La *exploración neurológica* generalmente se encontrará signos neurológicos conductuales, cognitivos y crisis convulsivas. Adicionalmente podemos encontrar signos

de disfunción autonómica como diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, pero estos signos no son un instrumento para identificar el patógeno causal. Los signos y síntomas clínicos y su gravedad dependen de el estado inmunológico y de la edad del paciente; en general los muy jóvenes y los muy mayores tienen la mayoría de los signos más graves de encefalitis⁶.

Tras haber establecido la sospecha de encefalitis el paciente precisa con urgencia las siguientes exploraciones complementarias: a) Analítica sanguínea con hemocultivos. b) Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar (Tabla 2). Esta debe hacerse con la máxima celeridad, salvo riesgo de herniación cerebral por hipertensión intracraneal, en cuyo caso se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) craneal previa. c) Pruebas de imagen, de las cuales se hablara más adelante¹¹.

Tabla 2. Características de LCR

	Presión	Aspecto	Células (leucoc/mm ³)	Proteínas	Glucosa	LDH
Normal	8-20	Transparente	< 5/mm ³	15-45 mg%	65-80% de glu _p	
Bacteriana	Alta (*)	Turbio	1.000-10.000 (PMN) (**)	↑ 100-500	< 40% glu _p	↑ elevada
Vírica	Normal/alta	Claro	< 1000 (MN)	40-100	Normal/leve↓	Normal
Tuberculosa	Alta	Xantocrómico	50-300 (MN)	60-700	Baja	
Fúngica	Alta	Xantocrómico	50-500 (MN)	100-700	Baja	
Carcinomatosis	Normal/alta	Normal/ xantocrómico	20-300	50-200	Baja	

glu_p: glucemia en plasma PMN: polimorfonucleares MN: mononucleares

(*) si P>400 mmHg edema cerebral, riesgo de herniación (**) si >50.000cél/mm³ posible absceso roto a ventriculos

Estudios de laboratorio, los laboratorios generales nos sirven para discernir entre una etiológica viral o no viral. Encontramos linfocitosis en encefalitis viral, la velocidad de sedimentación globular generalmente es normal.

Entre otros estudios de laboratorio podemos utilizar radiografía de tórax, cultivos de sangre como parte del estudio de un síndrome febril⁶.

El gold estándar para el diagnóstico de encefalitis es el aislamiento en cultivo, actualmente ya sustituido por la detección del ácido nucleico en LCR. Para la detección de ácido nucleico, la reacción de polimerasa en cadena (PCR) es la prueba más conveniente. Los ensayos para HSV-1, HSV-2, VZV, virus del herpes humano 6 y 7,

CMV, EBV, enterovirus y virus respiratorios así como para el VIH se puede realizar desde muestras de LCR o de tejido cerebral.

En la encefalitis por herpes simple, la sensibilidad del 96% y la especificidad del 99% cuando el LCR es estudiado entre 48 horas y 10 días desde el inicio de los síntomas⁶

El *Electroencefalograma* (EEG), su beneficio principal es demostrar la implicación cerebral durante el inicio de la enfermedad, se considera una herramienta inespecífica ya que no ayuda a predecir la etiología.

Por lo general se muestra una anormalidad de fondo, a menudo puede haber alteraciones focales, durante la fase aguda la gravedad de las anormalidades del EEG no se correlacionan con la extensión de la enfermedad; son embargo un EEG que mejora rápido indica un buen pronóstico, mientras que la falta de mejoría tiene un pronóstico no favorable. Aunque puede haber convulsiones en la fase aguda, la actividad epileptiforme interictal es muy raro que se manifieste⁶.

En la encefalitis por Herpes simple en el 80% de los pacientes hay un hallazgo típico, además de la disminución de la actividad de fondo hay actividad temporal epileptiforme periódica, y puede ser encontrado durante los días 2 al 14 desde el comienzo de la enfermedad, con mayor frecuencia en los días 5 a 10.

En la encefalitis que afecta el tallo cerebral el EEG refleja principalmente disminución del estado de conciencia manifiesta como actividad delta intermitente.

En pacientes con VIH, el EEG es muy variable, puede haber paroxismos y alteraciones focales; en los pacientes con encefalomiелitis diseminada aguda los cambios son inespecíficos⁶.

Neuroimagen, la resonancia magnética (RM) constituye el método de elección en el estudio del paciente con infección en el SNC, pero es fundamental evaluar a las imágenes junto con la edad del paciente, su contexto socioeconómico y estado de inmunidad, así como también con la mayor cantidad de información clínica disponible. La técnica permite establecer una infección, permite descartar los diagnósticos diferenciales, analizar el mecanismo y orientar sobre el agente etiológico, al mismo tiempo que es útil en el seguimiento y control del tratamiento¹⁴.

Todo protocolo de estudio debe contar con secuencias básicas en los 3 planos: secuencias ponderadas en T1 y T2, secuencias con supresión del LCR (FLAIR) y secuencias ponderadas en T1 luego de la administración de medio de contraste paramagnético a base de gadolínico, algunas técnicas funcionales han mostrado beneficio por lo que se deberá incluir secuencias de difusión (DWI) y un mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) ambos imprescindibles. LA utilización de perfusión (PWI) y espectroscopia también puede resultar relevante. Los cambios esperados de acuerdo a cada etiología se han mencionado en el apartado de etiología específica⁷.

TRATAMIENTO

En dos ensayos controlados aleatorios, aciclovir (10 mg /kg cada 8 h por vía intravenosa durante 10 días) se encontró ser más eficaz que la vidarabina (15 mg / kg / día) y en mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes adultos con biopsia positiva para herpes virus (Tabla 3). El aciclovir es un tratamiento seguro y dado el mayor riesgo asociado a la biopsia de cerebro como diagnóstico, se ha convertido una práctica establecida bajo a sospecha de encefalitis viral. Cuando se administra precozmente en el curso clínico de encefalitis por herpes virus, antes de que el paciente presente estado de coma, el Aciclovir a demostrado reducir la mortalidad y la morbilidad¹¹

Tabla 3. Aciclovir como tratamiento en encefalitis viral

Interventions	Class of evidence	level of recommendation
Acyclovir for HSE	II	A
Acyclovir for suspected viral encephalitis	IV	(-)
Acyclovir for VZV encephalitis	IV	(-)
Ganciclovir and/foscarnet for CMV encephalitis	IV	(-)
Acyclovir or ganciclovir for B virus encephalitis	IV	(-)
Pleconaril for enterovirus encephalitis	Not available	(-)
Corticosteroids for viral encephalitis	IV	
Surgical decompression	IV	

El tratamiento de las encefalitis no asociadas a virus son similares, pues el uso de corticoesteroides cobra gran relevancia⁹.

Existe evidencia clase 3 que sugiere uso de metilprednisona a 1gr por día durante 5 días, uso de recambio plasmático o inmunoglobulina a dosis de 1 a 2 gr/Kg dosis total durante 3 a 5 días solo o en combinación con esteroide. Otros agentes inmunosupresores han sido utilizados como ciclofosfamida⁹.

CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DE LA ENCEFALITIS

En un estudio realizado 72 pacientes, se mostro una adecuada recuperación funcional a 3 años. En los casos que su evolución fue desfavorable el 4% manifestó discapacidad física extrema, la mayor discapacidad que se presento fue la cognitiva (70 a 90%). La epilepsia también fue un factor considerado como secuela desfavorable, se encontró principalmente en mujeres la presencia de alteraciones emocionales como depresión¹⁶.

Se considera que la mayoría de los pacientes tienen un resultado favorable con la recuperación funcional completa. La epilepsia postencefalítica y ser mujer parecen ser factores que podrían obstaculizar hacer frente a las secuelas de encefalitis aguda a largo plazo¹⁶.

3) JUSTIFICACIÓN

▪

Las enfermedades infecciosas del sistema nervioso central provocan una importante morbimortalidad en el contexto de las enfermedades infecciosas. La encefalitis es una emergencia médica, ya que constituye un síndrome con numerosas etiologías, estos pacientes pueden requerir cuidados críticos por diversas razones.

Los pacientes con encefalitis pueden requerir cuidados críticos por diversas razones, que incluyen los problemas respiratorios derivados del deterioro del nivel de consciencia, las crisis epilépticas y la hipertensión intracraneal secundaria al edema cerebral.

El grado de lesión cerebral y las secuelas de la enfermedad depende del patógeno específico, el estado inmunológico del huésped y una gama de factores ambientales; aunque la terapia antiviral se limita solo a ciertos agentes, el diagnóstico correcto y el tratamiento de apoyo y sintomático son obligatorios para asegurar un mejor pronóstico.

El factor que más impacto ha demostrado en el pronóstico del paciente es la identificación del agente causal, entre las herramientas para el diagnóstico sin duda la resonancia magnética ha modificado el paradigma del estudio de las enfermedades neurológicas.

A pesar de la elevada morbilidad y mortalidad, todavía es un síndrome poco estudiado y poco se sabe sobre los factores que pueden influir en el resultado final de los pacientes con encefalitis.

Por estos motivos este estudio nos ayudará a conocer las características clínicas, etiológicas, y evolución de nuestra población, los agentes causales más comunes en nuestro medio y su comportamiento clínico.

Se podrá identificar oportunamente el agente causal, así como iniciar más acertadamente de forma empírica el tratamiento y evitar secuelas severas.

Conocer de manera oportuna y deliberada cuales podrían ser los factores que mas comúnmente complican la evolución clínica del paciente y cuales son los factores de buen pronostico que favorecerán la evolución del mismo.

4) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

▪

¿Cuáles son los factores que influyen en el pronóstico que presentan los pacientes con encefalitis viral en el Hospital Juárez de México?

5) HIPOTESIS

▪

Hipótesis nula: No existen factores que influyan en el pronóstico de los pacientes con encefalitis viral.

Hipótesis alterna: Si existen factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con encefalitis viral.

6) OBJETIVOS

▪

6.1 GENERAL

Identificar los factores que influyen en el pronóstico funcional y hasta los 3 meses en los pacientes hospitalizados en el área de neurología, en el Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido del 01 de mayo de 2012 al 29 de febrero de 2016.

6.2 PARTICULAR O ESPECÍFICO

- Describir las características socio-demográficas.
- Reportar los signos y síntomas del paciente previas al ingreso hospitalario.
- Identificar las características clínicas al ingreso del paciente.
- Determinar la evolución durante la estancia hospitalaria.
- Identificar la etiología más frecuente de encefalitis.
- Describir el tratamiento recibido.
- Identificar los cambios por imagen de resonancia magnética.
- Reporta los cambios electroencefalográficos.
- Determinar el Rankin al egreso del paciente.
- Identificar el Rankin en la evolución pos-hospitalaria a los 3 meses.
- Identificar los factores predictores de pronóstico funcional.

7) METODOLOGIA

▪

7.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

▪

1.- Tipo de estudio

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Retrospectivo
- Unicéntrico

7.2 DEFINICIÓN DE LA POBLCIÓN

a.- Población Fuente: Pacientes hospitalizados en Hospital Juárez de México del 01 de mayo de 2012 al 29 de febrero de 2016.

b.- Población elegible: Pacientes con diagnóstico Encefalitis, que hayan estado hospitalizados en el área de Neurología del Hospital Juárez de México, 01 de mayo de 2012 al 29 de febrero de 2016 y que acudan a consulta subsecuente a los 3 y 6 meses posteriores a su egreso.

I. Criterios de inclusión

- * Pacientes que cumplan criterios de encefalitis
- * Pacientes de 16 a 99 años de edad.
- * Sexo indistinto.
- * Expediente clínico completo.
- * Contar con estudio de resonancia magnética de encéfalo en el sistema interno de imagenología del hospital
- * Contar con estudio de electroencefalograma
- * Pacientes que acude a consulta externa a los 3 y 6 meses después de su hospitalización.

II. Criterios de exclusión

- * Encefalopatía por otras causas (tóxicas, bacterianas, metabólica, sepsis, enfermedad de Creutzfeldt Jakob)
- * Pacientes con diagnóstico inicial de encefalitis y egresen con otro diagnóstico.

III. Criterios de eliminación

- * Pacientes que no acuda a consulta externa para su revaloración.

c. Definición de variables y escalas de medición

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
<i>Antecedentes demográficos</i>				
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Fecha de nacimiento aportada por el paciente	Continua	Númerica
<i>Sexo</i>	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos	Masculino o Femenino	Nominal	Dicotómica
<i>Estado de Inmunocompromiso</i>	Disminución en la respuesta del sistema inmune secundaria a una condición adquirida.	Quimioterapia VIH Trasplante Otra	Nominal	Cualitativa
<i>Presentación de la enfermedad</i>				
<i>Duración de los síntomas antes del ingreso</i>	Periodo en el que el paciente refiere haber iniciado con la sintomatología hasta la fecha de su ingreso	Días	Continua	Numérica
<i>Escala de coma de Glasgow al ingreso</i>	Apertura ocular Respuesta verbal Respuesta motora	De 3 a 15 puntos	Continua	Numérica
<i>Fiebre</i>	Elevación de temperatura corporal por arriba de 38°C	Si/No	Nominal	Dicotomica
<i>Cefalea</i>	Dolor localizado por arriba del cuello y que incluye la cabeza y parte de este	Si/No	Nominal	Dicotómica
<i>Crisis convulsivas</i>	Descargas eléctrica neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variables y que se asocian a trastornos clínicos y que se presentan de manera no provocada.	Focales Generalizadas Estatus epiléptico	Nominal	Cualitativa
<i>Cambios en la conducta/ alteraciones neuropsiquiátricas</i>	Cambio en la forma habitual de comportarse ante una situación determinada	Confusión Agitación psicomotriz Cambios conductuales	Nominal	Cualitativa
<i>Signos meníngeos</i>	Signos secundarios a irritación meníngea por múltiples factores (infeccioso, químico, mecánico)	Rigidez de Nuca Signo de Kernig Signo de Binda Signo de Brudzinski	Nominal	Cualitativa
<i>Leucocitosis/ Leucopenia</i>	Incremento o descenso en el recuento total de células blancas en la citometría hemática	Leucocitosis Leucopenia	Nominal	Dicotomica
	Descenso en el recuento total de	Si / No		

<i>Trombocitopenia</i>	plaquetas en la citometría hemática		Nominal	Dicotómica
<i>Durante la hospitalización</i>				
<i>Crisis convulsivas</i>	Descargas eléctrica neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variables y que se asocian a trastornos clínicos y que se presentan de manera no provocada.	Focales Generalizadas Estatus epiléptico	Ordinal	Cualitativa
<i>Datos de focalización</i>	Conjunto de signos neurológicos relacionados con daño estructural y que se manifiestan de acuerdo al área dañada a nivel cerebral	Alteraciones en lenguaje, en funciones mentales, motoras, sensitivas	Ordinal	Cualitativa
<i>Nivel de glucosa en citoquímico de líquido cefalorraquídeo</i>	Contenido de glucosa en líquido cefalorraquídeo.	Hipoglucorraquia Normoglucorraquia	Nominal	Dicotomica
<i>Nivel de proteínas en citoquímico de líquido cefalorraquídeo</i>	Contenido de proteínas en el LCR	Hiperproteíorraquia Normoproteíorraquia	Nominal	Dicotomica
<i>Celularidad en citológico de líquido cefalorraquídeo</i>	Contenido de células en líquido cefalorraquídeo.	0-10 cel/mm ³ 10 – 50 cel/mm ³ 50 – 100 cel /mm ³ >100 cel /mm ³	Escala	Cuantitativa
<i>Diferencial de cuelas en líquido cefalorraquídeo</i>	Tipo de células predominante en el LCR	Mononucleares Polimorfonucleares Sin celularidad	Ordinal	Cualitativa
<i>Hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos</i>	Área hospitalaria especializada en cuidados críticos en un paciente que por su enfermedad o situación requiere de monitoreo estricto	Días de estancia en UCI	Continua	Numérica
<i>Ventilación mecánica invasiva</i>	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando esta es inexistente o ineficaz para la vida.	Días que requirieron ventilación mecánica	Continua	Numérica
<i>Tratamiento</i>	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Antiviral aciclovir Antiviral ganciclovir Sin tratamiento	Ordinal	Cualitativa
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	Número de días que permanece el paciente hospitalizado	Días de hospitalización	Continua	Numérica
<i>Cambios en resonancia magnética</i>	Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar	a) Anormalidades en T2/FLAIR en hemisferio derecho/izquierdo/bilaterales b)Cambios en difusión. c)Realce con medio de contraste en meninges, parénquima o ambos.	Ordinal	Cualitativa

<i>Electroencefalograma</i>	Exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante un equipo de electroencefalografía	Cambios difusos/Cambios focales/Sin cambios	Ordinal	Cualitativa
<i>Escala de Rankin al egreso</i>	Es una escala que valora, de forma global, el grado de discapacidad física al egreso del paciente	0 1 2 3 4 5 6	Escala	Cuantitativa
<i>Seguimiento a su egreso</i>				
<i>Escala de Rankin en consulta.</i>	Es una escala que valora, de forma global, el grado de discapacidad física durante el seguimiento en consulta externa.	0 1 2 3 4 5 6	Escala	Cuantitativa

d. Técnicas, instrumentos, y procedimientos de recolección de la información

▪

I. Estrategia de muestreo

a.- Tamaño de la Muestra: Se revizan los censos de hospitalización del área de Neurología, encontrando un promedio de 9 pacientes por año, por lo que se considera una muestra mínima de 35 pacientes.

b.- Tipo de Muestreo: Consecutivo

II.- Fuentes de Información

- Expediente clínico
- Laboratorios clínicos
- Imagen de resonancia magnética
- Electroencefalograma

8) Análisis e interpretación de los resultado.

▪

Se realizará estadística descriptiva en terminos de media (D.S.) para variables numéricas, así como proporciones en el caso de variables nominales.

Se harán pruebas de normalidad para cada grupo, con respecto a las variables numéricas, mediante la técnica de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizará estadística inferencial para la comparación de grupos :

i.En el caso de variables nominales se usará la prueba de chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher.

ii.En el caso variables numéricas se usará la prueba de t de student, o bien la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de ariables con distribución no-normal)

En todos los casos se considerará estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Los analisis estadísticos se realizarán con el programa estadístico SPSS version 20 para Windows.

9) RECURSOS

■

Humanos

- Asesores metodológico
- Residente de Neurología

Materiales

- Expedientes clínicos
- Hoja de Recolección de datos
- Material de oficina (bolígrafos, gomas, computadora, hojas blancas)
- Equipo para toma de muestras sanguíneas

Financieros

- Autofinanciado

10) Aspectos éticos

-

BASE LEGAL:

Con fundamento en la Ley General de Salud, Título Quinto, Capítulo Único. Artículos 96, 100 (fracciones I, II, III, IV, V, VI, VII), artículo 102 (fracciones I, II, III, IV, V).

Y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y considerando el Título Primero, Capítulo único, Artículos 3º y 5º. Título Segundo, Capítulo Primero, Artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), Artículo 17, fracción I: que al pie dice: .- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.. Artículos 20, 21, 22 y 23. Capítulo Tercero, Artículo 72. Título Sexto, Capítulo Único, Artículos 113, 114, 115, 116 y 119.

11) Aspectos de bioseguridad

-

Sin implicaciones de bioseguridad en este estudio y sin procedimientos que pudieren ser peligrosos.

12) Cronograma de actividades

	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
<i>Realización de protocolo de tesis</i>						
<i>Entrega de protocolo de tesis para aprobación por comité de investigación</i>						
<i>Recolección de datos</i>						
<i>Análisis de los datos obtenidos</i>						
<i>Revisión e impresión de tesis</i>						
<i>Entrega de tesis</i>						

13) RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 01 de mayo del 2012 al 29 de febrero del 2016, en el servicio de Neurología del Hospital Juárez de México se hospitalizaron 46 pacientes con diagnóstico inicial de encefalitis, de los cuales 30 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Los motivos de exclusión se describen en la *tabla 1*.

TABLA 1. CAUSA DE EXCLUSIÓN

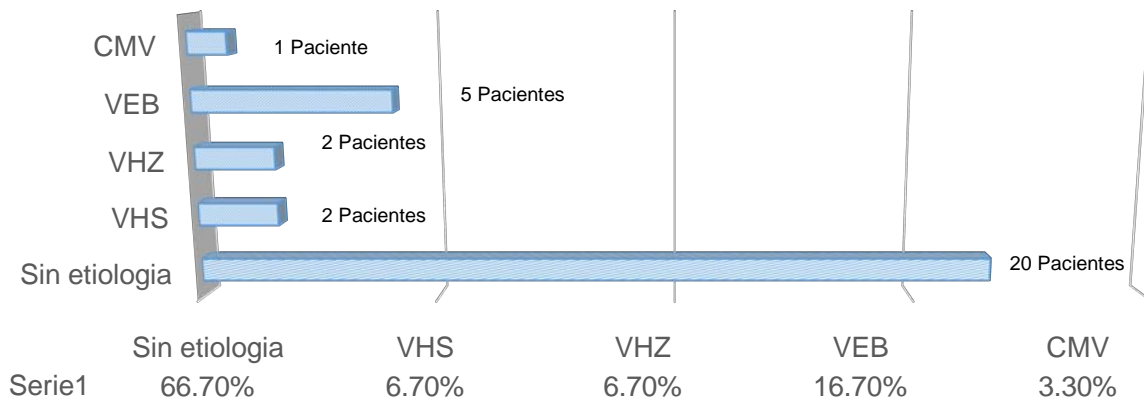
Motivo de exclusión	Numero de Pacientes
Falta de seguimiento en consulta	6
Otros diagnósticos finales	4
• Encefalitis de Hashimoto	1
• Encefalitis por NMDA	1
• EMDA	1
• EVC	1
Etiología bacteriana	3
No contaban con resonancia magnética	1
No contaban con EEG	1
Defunción	1

DATOS DEMOGRAFICOS.

De 30 pacientes, 22 son hombres (73.3%). La media de edad es de 41.13 (\pm 16.6) años. La media del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 10 días (rango de 1 40 días).

La etiología pudo identificarse en 10 pacientes (33.4%), el Virus más frecuentemente identificado fue Epstein Bar con 5 pacientes (16%), los agentes identificados se describen en el Grafico 1. Se identificó a 4 pacientes con inmunocompromiso (3 con VIH).

GRAFICO 1. AGENTE ETIOLOGICO IDENTIFICADO



CMV: Citomegalovirus	VHZ: Virus Herpes Zoster
VEB: Virus Epstein Bar	VHS: Virus Herpes Simple

CARACTERISTICAS PREHOSPITALARIAS

El inicio de los síntomas antes del ingreso al hospital, tuvo una media de 10.03 días (1-40 días), 15 pacientes (50%) presento fiebre; 19 pacientes (63.3%), presentaron crisis epilépticas; 21 pacientes (70%) presentaron alteración en las funciones mentales.

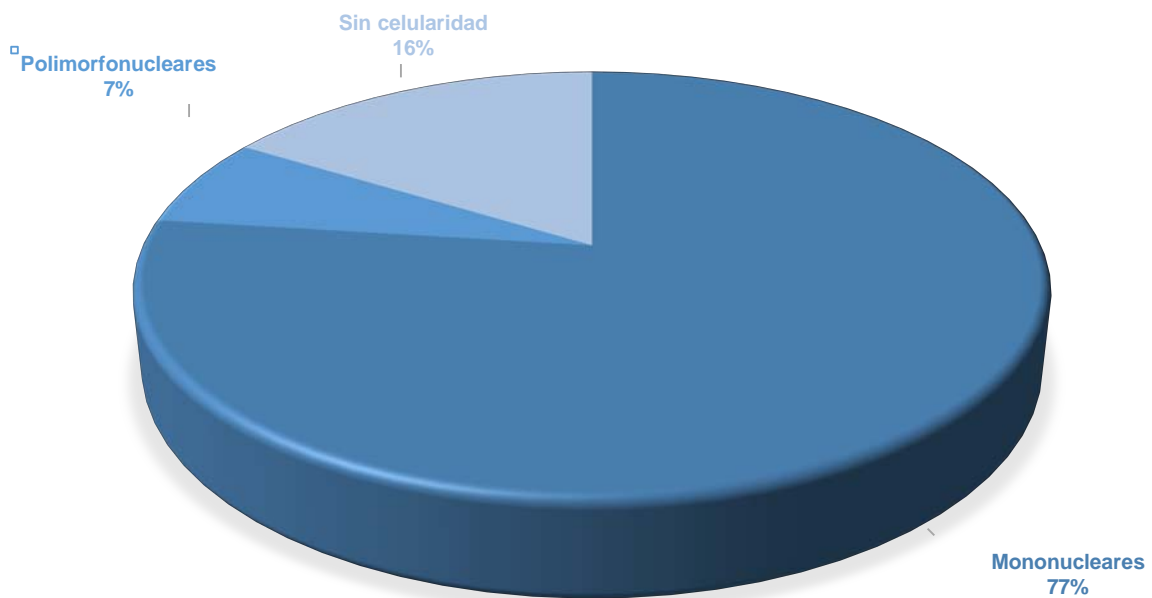
CURSO HOSPITALARIO

El tiempo de estancia intrahospitalaria promedio fue de 14.17 días (4-56). Las crisis epilépticas intrahospitalaria se presentaron en 14 pacientes (46%); siendo las crisis generalizadas las mas comunes (30%). Durante los días de hospitalización solo 4 pacientes (13.3%) requirieron de ventilación mecánica, con una duración de 20, 11, 10 Y 3 días respectivamente, 1 paciente ingreso a la unidad de cuidados intensivos con estancia de 12 días.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En 26 pacientes el recuento de leucocitos séricos fue normal (86.7%), 3 pacientes presentaron leucocitosis (10%), un paciente presento leucopenia (3.3%). El análisis del liquido cefalorraquídeo mostró: Hipoglucorraquia en 5 pacientes (16.7%), Hiperproteíorraquia 13 pacientes (43.3%), pleocitosis en 26 pacientes (83,4%), con una media de celularidad de 41 leucocitos/mm³, el predominio de mononucleares se encontró en el 76.7%, el diferencial de celularidad se muestra en el grafico 2.

GRAFICO 2. PREDOMINIO DE CELULAS EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO



El EEG fue anormal en 25 pacientes (83.3%), los cambios difusos se presentaron en 13 pacientes (43.3%), el resto de los hallazgos se muestran en la tabla 2.

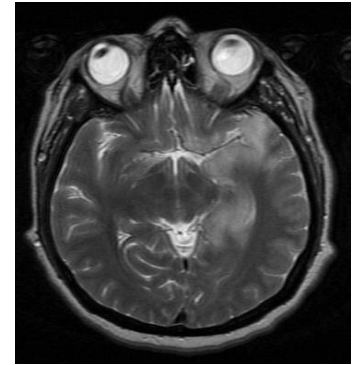
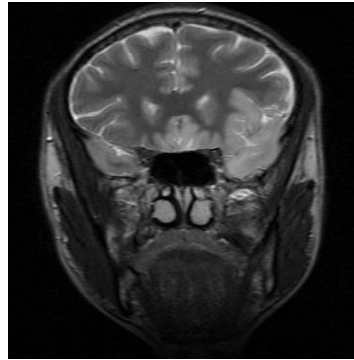
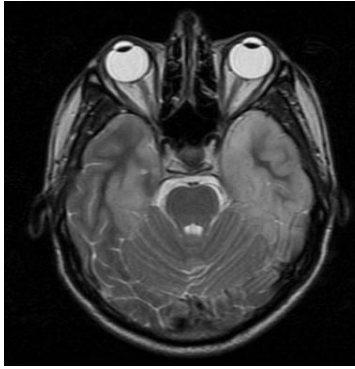
TABLA 2. CAMBIOS EN ELECTROENCEFALOGRAMA

Hallazgos	Frecuencia	Porcentaje
CAMBIOS DIFUSOS	13	43.3
CAMBIOS FOCALES	4	13.3
CAMBIOS DIFUSOS Y CAMBIOS FOCALES	7	23.3
SIN CAMBIOS	6	20
Total	30	100 %

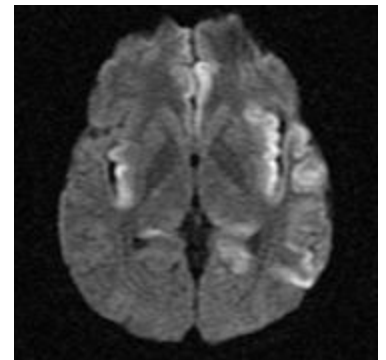
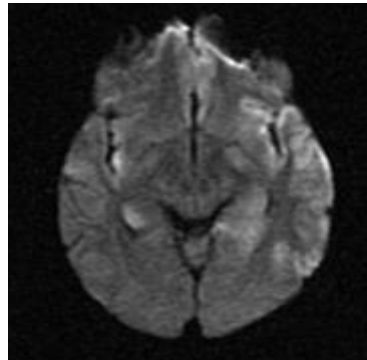
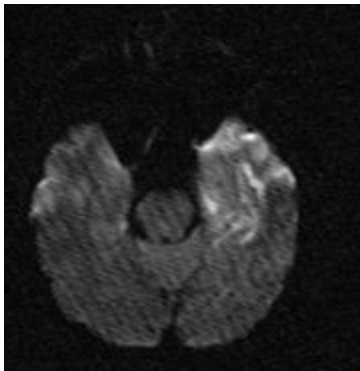
Las anomalías encontradas por imagen de resonancia magnética estuvieron presentes en 25 pacientes (83.3%), la restricción a la difusión uni o bilateral se presentaron en 15 pacientes (50%), el resto de los cambios se se muestran en la **Tabla 3.**

TABLA 3. ANORMALIDADES EN IRM DE ENCEFALO

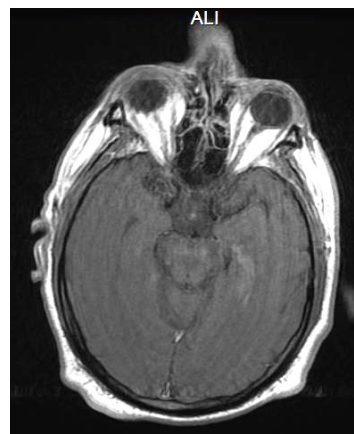
	Frecuencia	Porcentaje
ANORMALIDADES EN T2/FLAIR*	7	23,3
CAMBIOS EN DIFUSION**	15	50,0
REALCE CON MEDIO DE CONTRASTE EN MENINGES, PARENQUIMA O AMBOS***	1	3,3
ANORMLIDADES EN T2, FLAIR Y EN DIFUSION	2	6,7
SIN ANORMALIDADES	5	16,7
TOTAL	30	100,0



*Anormalidades en T2 /FLAIR en Imagen de resonancia magnética



**Imágenes de resonancia magnética con cambios de restricción a la difusión



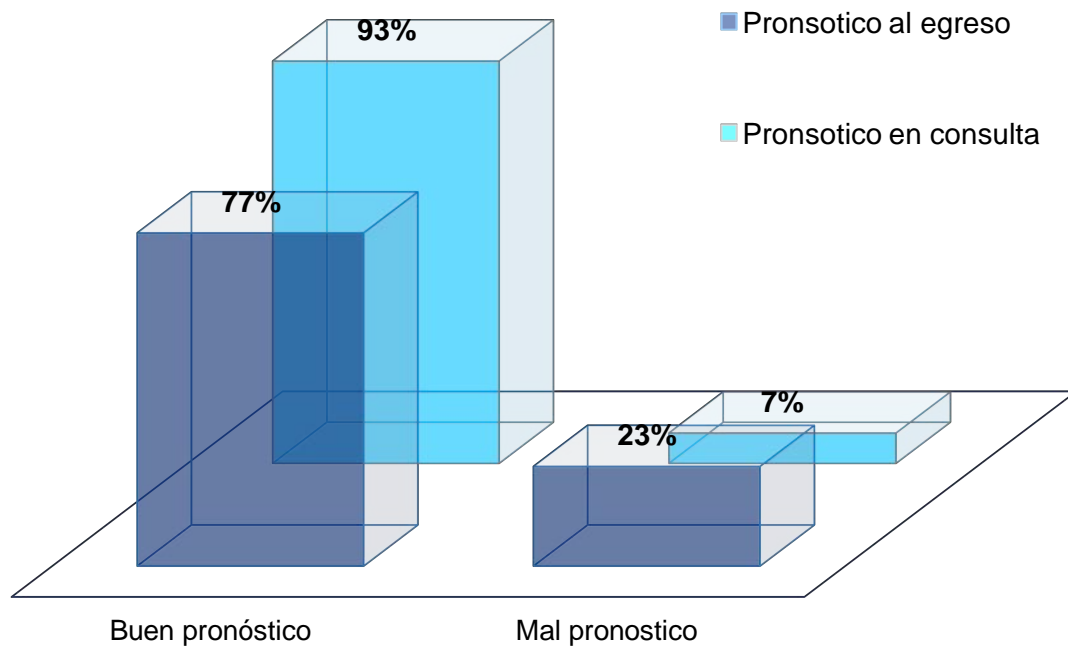
*** Realce con Gadolinio en parénquima (región temporal izquierda)

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento médico, 27 pacientes (90%) recibieron Aciclovir y 3 pacientes ganciclovir (10%).

PRONOSTICO FUNCIONAL

Para el pronóstico funcional se utilizó la Escala de Rankin modificada (Rm). Se catalogo como buen pronóstico al Rm de 0-2 y mal pronóstico Rm de 3-5. Al egreso 23 pacientes (76.7%) tuvieron buen pronóstico (Grafico 3) y durante la revisión subsecuente en consulta externa 28 pacientes se catalogaron con buen pronóstico (93.4%) (Grafico 3).

GRAFICO 3. ESCALA DE RANKIN COMPARATIVA DE BUEN Y MAL PRONOSTICO



FACTORES PRONÓSTICOS

Los resultados del análisis univariado muestran que las características clínicas que influyeron en el pronóstico fueron: El puntaje en la Escala de Glasgow al ingreso ($p=.012$), la presencia de datos de focalización neurológica durante la estancia hospitalaria ($p= .037$), el numero de células en el liquido cefalorraquídeo ($p= 0.51$), el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario ($p=0.37$), los días de estancia hospitalaria ($p=.006$), ventilación mecánica ($p= 0.31$). Tabla 4.

TABLA 4. VARIABLES ASOCIADAS CON EL PRONÓSTICO: ANALISIS UNIVARIADO

	Mal Pronóstico n=7	Buen Pronóstico n=23	p
ANTECEDENTES DEMOGRAFICOS			
Edad < 65 años	7(25.9%)	20 (74.1%)	.314*
Hombres	4 (57%)	18 (78%)	.269*
Estado de inmunocompromiso	0 (0%)	4(17%)	.236*
PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD			
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta hospitalización (rango en días)	17 (1-40)	7 (2-30)	.037**
Escala de Glasgow	11 (3-15)	14 (9-15)	.012**
Fiebre	3 (43%)	12 (52%)	.666*
Cefalea	5 (71%)	14 (61%)	.612*
Crisis convulsivas	5 (71%)	13 (56%)	.481*
Alteración de funciones mentales	4 (57%)	17 (74%)	.397*
Presencia de signos meníngeos	3 (43%)	6 (26%)	.397*
Leucocitosis	0 (0%)	3 (13%)	.236*
Crisis convulsivas	5 (71%)	8 (35%)	.481*
Datos de focalización neurológica	4 (57%)	4 (17%)	.037*

Hipoglucorraquia	3 (43%)	2 (9%)	.068*
Hiperproteíorraquia	2 (28%)	11 (48%)	.368*
Celularidad en el LCR	104 (1-520)	21 (1-150)	.051**
Unidad de terapia intensiva	1 (14%)	0 (0%)	.065*
Ventilación mecánica asistida	3 (43%)	1 (4%)	.031**
Días de estancia hospitalaria	23 (4-56)	11 (4-24)	.006**
Cambios en resonancia magnética	6 (87%)	19 (82%)	.847*
a) Anormalidades en T2/FLAIR			
b) Restricción a la difusión	a) 3 (43%)	a) 4 (17%)	
c) Realce con medio de contraste en meninges parénquima o ambos	b) 1 (14%)	b) 14 (61%)	
d) Anormalidades en T2/FLAIR + restricción a la difusión.	c) 1 (14%)	c) 0 (0%)	
	d) 1 (14%)	d) 1 (4%)	
Cambios en electroencefalograma	7 (100%)	17 (74%)	.131*
a) Cambios difusos	a) 3 (43%)	a) 10 (44%)	
b) Cambios focales	b) 1 (14%)	b) 3 (13%)	
c) Cambios difusos + cambios focales	c) 3 (43%)	c) 4 (17%)	

* χ^2

** ANOVA

Se realizó análisis multivariado, no encontrando influencia significativa en el pronóstico de los pacientes. Se describe el análisis en la Tabla 7.

TABLA 5. VARIABLES ASOCIADAS CON EL PRONOSTICO:ANALISIS MULTIVARIADO

	Variables en la ecuación						I.C. 95% para EXP (B)	
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
UCI	18,084						,000	.000
VENTILACION MECANICA	2,388	40192,978	,000	1	1,000	71434937,515	,331	358,969
ESCALA DE GLASGOW	1,845	1,783	1,794	1	,180	10,895	,269	149,170
CELULARIDAD	1,240	1,612	1,311	1	,252	6,331	,304	39,265
TIEMPO DE DURACION DE LOS SINTOMAS ANTES DEL INGRESO	1,866	1,240	1,001	1	,317	3,457	,480	86,963

14) DISCUSION

▪
Nuestro objetivo fue identificar los factores pronóstico así como describir las características de los pacientes con encefalitis viral de los pacientes ingresados al Hospital Juárez de México.

La encefalitis aguda es una emergencia médica, y representa un verdadero problema sanitario emergente, dado el aumento sostenido de la cantidad de casos en los últimos años¹. Constituye un síndrome con numerosas etiologías, la mayoría virales, que varían según la localización geográfica y la estación del año. En nuestro entorno, las causas más frecuentes son los virus del grupo herpes. Los pacientes con encefalitis pueden requerir cuidados críticos por diversas razones, que incluyen los problemas respiratorios derivados del deterioro del nivel de consciencia, crisis epilépticas y la hipertensión intracraneal secundaria al edema cerebral².

El grado de lesión cerebral y las secuelas de la enfermedad depende del patógeno específico, el estado inmunológico del huésped y una gama de factores ambientales; aunque la terapia antiviral se limita solo a ciertos agentes, el diagnóstico correcto y el tratamiento de apoyo y sintomático son obligatorios para asegurar un mejor pronóstico³.

Los factores que identificamos en el análisis univariado que influyeron en el pronóstico del paciente fueron el nivel de Escala de Glasgow al ingreso, la presencia de datos de focalización neurológica durante la estancia hospitalaria, el número de celularidad reportada en el estudio de líquido cefalorraquídeo, el tiempo de inicio de los síntomas antes del ingreso al hospital, los días de estancia hospitalaria y el haber requerido de ventilación mecánica asistida.

La etiología la cual fue identificada en 10 pacientes no modificó el pronóstico a corto o largo plazo, de acuerdo a lo mencionado en un estudio retrospectivo publicado en *Neurology*, enero 2015, en el que se estudia el Espectro de la encefalitis, por Tarun D., et al. coincidimos en que la escala de Glasgow y el requerir ventilación mecánica influyen en el pronóstico funcional de nuestros pacientes, siendo el de ellos una serie más amplia con 198 pacientes.

Es de llamar la atención que ninguno de los datos clínicos en la presentación de la enfermedad, influyeron en el pronóstico de los pacientes, siendo descrita la manifestación clínica más común la alteración de las funciones mentales; sin embargo aquellos pacientes que presentaron durante la hospitalización algún dato de focalización neurológica (el más común fue alteración en el lenguaje) sin influyo en su pronóstico al egreso.

En cuanto a los estudios paraclínicos de laboratorio y de imagen el que modifica el curso del pronóstico es el recuento celular en el líquido cefalorraquídeo siendo predominante la expresión de células mononucleares; los cambios en la imagen de resonancia magnética a pesar de ser frecuente encontrar cambios no influyo en el pronóstico así como los cambios observados en el electroencefalograma.

Es bien sabido que una estancia hospitalaria prolongada modifica el curso de una enfermedad por las comorbilidades que pueden asociarse, en nuestro estudio no fue la excepción ya que con un $p < .006$ indico que influye de manera importante sobre el pronóstico de nuestros pacientes.

El tratamiento en este estudio no fue concluyente de modificar el pronóstico ya que todos los pacientes recibieron de forma oportuna el mismo.

15) CONCLUSION

▪

La identificación de los factores pronóstico en nuestra población, tanto prehospitalarios, hospitalarios y en auxiliares de diagnóstico, nos permitirá establecer medidas de manera oportuna ante un paciente que los presente.

La finalidad será mejorar la funcionalidad y calidad de vida del paciente para lograr una mejor y mas rápida integración a su entorno social, personal y laboral.

Así como priorizar a los pacientes con altas probabilidades de presentar complicaciones intrahospitalarias que alargue su estancia.

En estudios posteriores deberá de analizarse si los pacientes con encefalitis, a pesar de cumplir con criterios para ingreso a la unidad de cuidados intensivos no lo hicieron (por factores también a describir) y si esto modifica su curso ya que llama la atención que de 4 pacientes que requirieron de ventilación mecánica solo uno ingreso a unidad de cuidados intensivos y su pronóstico fue malo.

Consideramos que en la actualidad en nuestra unidad hospitalaria, contamos con los recursos suficientes para un adecuado diagnóstico y seguimiento del paciente con encefalitis, por lo que el ahora conocer que factores pronóstico modifican el mismo, se deberá poner énfasis en la identificación oportuna de los mismos.

16) BIBLIOGRAFIA

- 1. Singh Tarun, Fugate Jennifer, The spectrum of acute encephalitis, *Neurology*, January 27, 2015; 355-366.
- 2. Thakur Kiran, Motta Melissa, Predictors of outcome in acute encephalitis, *Neurology*, August 27, 2013.
- 3. Neil M., Burden of encephalitis- associated hospitalizations in the united States 1998 – 2010, *Neurology* 82 February 4, 2014
- 4. De Biasi Roberta, Viral Meningitis and Encephalitis, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2014;15(5):1010–1023
- 5. Richard J., Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System, *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(6)
- 6. Steiner I., Viral encephalitis: a review of diagnóstico methods and guidelines for management, *European Journal of Neurology* 2005, 12: 331-343.
- 7. Martínez H., Diagnóstico y tratamiento de la encefalitis por herpes simple. Conceptos actuales, *Rev Mex Neurociencias* 2010; 7:611-616.
- 8. Pérez M., infecciones agudas del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) virales y bacterianas de origen autóctono, *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006, 26 Supl 9: 3-14.
- 9. Karen, Meningitis and Encephalitis, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2011;17(5):1010–1023.
- 10. Sgarbi N., Infecciones del sistema nervioso: nuevas herramientas diagnósticas, *Rev Argent Radiol* 2015; 79 (1): 12 – 31.
- 11. García-Monco J., Encefalitis agudas, *Neurología*. 2010; 25 (Supl 1): 11- 17.
- 12. García S., Procesos infecciosos del sistema nervioso central en el preludeo del siglo XXI; una revisión analítica, *Med Int Mex* 2013; 29:276-289.
- 13. Gaston I., infecciones del sistema nervioso central en urgencias, *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008 Vol 31, supl1.

14. Karampekios S., Cerebral Infections, Eur Radiol 2005, 15: 485- 493.
15. Riel-Romero, Neurologic Manifestations of Human Herpesvirus-6 Infection, Infectious Diseases in Clinical Practice, Vol 13, Number2, March 2005.
16. Hanh K., Clinical Outcome and Liife Quality of Patients After Monophasic Encephalitis, Infectious Diseases in Clinical Practice & Volume 18, Number 5, September 2010.