



INCMNSZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**Infección de sistema nervioso central por reactivación de herpes virus:
serie de casos en un centro hospitalario de tercer nivel de atención**

**MODALIDAD DE GRADUACIÓN: TESIS QUE PARA
OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
ALDO NÉSTOR HERNÁNDEZ ALEMÓN**

**TUTORES
DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, JULIO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE LA TESIS

Infección de sistema nervioso central por reactivación de herpes virus: serie de casos en un centro hospitalario de tercer nivel de atención



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Guías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Jefe de Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. Aldo Néstor Hernández Alemón
Médico Residente del cuarto año de Medicina Interna

1. DEDICATORIAS

A mi padre y a mi madre.

2. AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, por su guía y orientación

Al INCNMNSZ por darme las herramientas para forjar un destino

3. ÍNDICE GENERAL

Resumen	8
Introducción y marco teórico	9
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Objetivos	16
Hipótesis	17
Pacientes y métodos	18
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	28
Referencias bibliográficas	29

4. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1	Características basales, clínicas y desenlace de pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS	31
TABLA 2	Estudios de laboratorio y citoquímico de LCR de pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS	32
TABLA 3	Estudios de gabinete en pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS	32
FIGURA 1	Síntoma inicial en pacientes con infección de SNC por VVZ	33
FIGURA 2	Síntoma inicial en pacientes con infección de SNC por VHS	33

5. LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATS	American Thoracic Society
CÉL	Célula
ECG	Escala de coma de Glasgow
EEG	Electroencefalograma
Leu	Leucocitos
LCR	Líquido cefalorraquídeo
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
N	Población total
n	Población de subgrupos
Na	Sodio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada
VEJ	Virus de la encefalitis japonesa
VHS	Virus del herpes simple
VHS-1	Virus del herpes simple tipo 1
VHS-2	Virus del herpes simple tipo 2
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VVZ	Virus de la varicela zóster

6. RESUMEN

Título: Infección de sistema nervioso central por reactivación de herpes virus: serie de casos en un centro hospitalario de tercer nivel de atención

Introducción: Las infecciones virales del sistema nervioso central resultan en los síndromes clínicos de meningitis aséptica o encefalitis. Existe una amplia variedad de especies de virus capaces de causar infección en el SNC, la causa identificable más común corresponde a virus neurotrópicos. Los Alphaherpesvirinae, una subfamilia de Herpesviridae, incluyen ambos virus del herpes simple (VHS1 y VHS2) y el virus de la varicela zóster (VVZ). Además de lesiones mucocutáneas recurrentes, el VHS y el VVZ contribuyen significativa a infecciones del SNC con distribución mundial. El espectro de enfermedad neurológica central por VHS y VVZ es amplio, y puede variar desde un cuadro de meningitis aséptica capaz de autolimitarse, hasta encefalitis capaces de causar secuelas neurológicas importantes y muerte

Objetivo: Identificar y comparar las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con infección en SNC por los virus del herpes simple y por el virus de la varicela zóster.

Pacientes y métodos: estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que incluyó hospitalizaciones con diagnóstico de egreso de encefalitis, meningitis, meningoencefalitis y herpes zóster diseminado con resultados positivos de PCR en LCR para VHS-1, VHS-2 y VVZ, desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de enero del 2019. Se encontraron un total de 53 resultados de PCR positivos en LCR para VHS1, VHS2, y VVZ. Se excluyeron un total de 3 pacientes por ausencia de expediente clínico. Se recabaron los datos de variables demográficas, clínicas y de estudios de laboratorio y gabinete mediante la revisión del expediente físico y electrónico.

Resultados: Del total de los 50 eventos de meningoencefalitis, la mediana de edad fue de 37.5 años (rango 18-86) para VVZ y 47.5 años (rango 21-83) para VHS. El 58% de los eventos correspondieron a pacientes con condición de inmunocompromiso: 67.9% para el subgrupo de VVZ, y 45.5% para el subgrupo de VHS ($p = 0.111$). En los datos clínicos de meningoencefalitis por VVZ vs VHS, existió diferencia estadísticamente significativa en la presencia de cefalea: 71.4% vs 40.9% ($p = 0.03$); crisis convulsivas: 7.1% vs 36.0% VHS ($p = 0.01$); en la alteración del estado mental: 35.7% vs 63.6% en ($p = 0.05$); y en las alteraciones conductuales: 3.6% vs 27.3% ($p = 0.017$). Se documentó la presencia de exantema vesicular en el 75% de los casos de infección de SNC por VVZ y no se encontró documentación de dermatosis en los casos de VHS. En el LCR hubo conteos ≤ 5 leucocitos/ μL en 21 de los eventos (42%): se obtuvo un conteo ≤ 5 leu/ μL en 35.7% de los casos de infección de SNC por VVZ (10/28), y en 50% de los casos de infección por VHS.

Conclusiones: existen similitudes clínicas significativas entre los cuadros de meningoencefalitis por VHS y VVZ, las PCR para VHS-1, VHS-2 y VVZ deben realizarse para cualquier paciente que se presente con un cuadro que contengan datos clínicos sugerentes de neuroinfección. La hipoglucorraquia tomada como el cociente de glucosa en LCR y de glucosa periférica parece ser un signo más frecuente, y por tanto fiable, en las infecciones de SNC por Alphaherpesvirinae que la pleocitosis en LCR.

6. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

6.1 Introducción a las infecciones del sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) es un sitio vulnerable a la infección de distintos agentes patógenos que incluyen bacterias, hongos, helmintos, protozoarios y virus. La presentación clínica de estas infecciones es variable y depende principalmente de la patogénesis de propagación de la infección en curso, de la respuesta inmune del hospedero, de la virulencia del agente infeccioso, y del área del SNC involucrada.

Las infecciones del sistema nervioso central se asocian a una morbimortalidad significativa ya que pueden ser la causa de extenso daño tisular al tejido nervioso intracraneal y de la médula espinal. Las manifestaciones clínicas que clásicamente se describen incluyen fiebre, cefalea, alteración del estado mental, o déficits neurológicos focales. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos y es común observar presentaciones con síntomas atípicos, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas en el reconocimiento y diagnóstico oportuno de estas infecciones. Los principales síndromes clínicos comprenden meningitis, encefalitis y síndromes focales de SNC, y son determinados por el agente infeccioso causal, si bien puede haber sobreposición entre ellos debido a las diferencias en los mecanismos de patogénesis. (1)

6.2 Encefalitis y meningoencefalitis virales

Las infecciones virales del sistema nervioso central resultan en los síndromes clínicos de meningitis aséptica o encefalitis. Resulta especialmente difícil describir la incidencia real de estas infecciones, pues muchos casos no son reportados, el diagnóstico puede no ser considerado, o una etiología viral específica puede nunca ser confirmada (2, 3).

De acuerdo a la declaración consensada del Consorcio Internacional de Encefalitis, la encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral que se asocia a disfunción neurológica (4). Aunque la examinación histopatológica del tejido cerebral se considera el “estándar de oro” de prueba diagnóstica, en la

actualidad sólo se realiza premórtem en raras ocasiones debido a la potencial morbilidad asociada a los procedimientos neuroquirúrgicos invasivos. En la ausencia de confirmación histopatológica, la encefalitis se define en base a hallazgos clínicos, laboratoriales, electroencefalográficos y de neuroimagen (5).

En términos clínicos, la distinción entre encefalitis y meningitis se basa en la presencia o ausencia de función cerebral normal, usualmente manifestada por síntomas de confusión o alteración del estado mental, déficits motores o sensoriales, alteraciones conductuales y cambios de personalidad, y desórdenes del lenguaje o del movimiento (6). Sin embargo, la clasificación del diagnóstico entre ambos síndromes a menudo puede estar traslapada, pues algunos pacientes pueden presentar procesos infecciosos parenquimatosos o meníngeos con características clínicas de ambas entidades. Es común que a un paciente se le etiquete con el diagnóstico sindromático de meningitis o encefalitis en base a las características semiológicas que predominan en su cuadro clínico, aunque el término meningoencefalitis se emplea a menudo y reconoce esta sobreposición (7).

Existe una amplia variedad de especies de virus capaces de causar infección en el SNC, la causa identificable más común corresponde a virus neurotrópicos. El virus de la encefalitis japonesa (VEJ) es la causa epidémica más comúnmente identificada, mientras que el virus del herpes simple (VHS) es a su vez, la causa esporádica más comúnmente identificada (8). En general, aproximadamente 40-50% de todos los casos identificados son causados por agentes infecciosos. Las condiciones autoinmunes son responsables de aproximadamente 20-30% de las causas, y el resto no tienen un diagnóstico causal a pesar de una extensa evaluación.

6.2 Evaluación clínica

En caso de sospecha de encefalitis o meningoencefalitis viral, la evaluación clínica inicial siempre debe comenzar con una meticulosa historia clínica y exploración física. Por lo general la historia debe indagar en la presencia de otros cuadros o enfermedades recientes, contacto con otros enfermos, viajes, exposiciones (laborales, zoonosis, etc.), inmunizaciones, consumo de alimentos,

cáncer e inmunocompromiso; esto permite realizar una mejor aproximación en la lista de diagnóstico diferenciales en base a las características predominantes en cada presentación de encefalitis aguda. (9)

Por ejemplo, alucinaciones olfatorias y sensación de déjà vu son síntomas comúnmente reportados en las etapas muy tempranas de encefalitis por VHS, y reflejan su predilección por el lóbulo temporal. (10)

La encefalitis a menudo se manifiesta como un cuadro encefalopático, aunque en algunos casos pueden predominar síntomas atípicos como pérdida de memoria a corto plazo y alteraciones psiquiátricas de nueva aparición, especialmente en el caso de las encefalitis de origen autoinmune. En aquellos pacientes que se encuentran con sospecha clínica de encefalitis siempre es conveniente realizar una evaluación extensa para causas alternativas de encefalopatía, debido a la muy amplia y variada lista de diagnósticos diferenciales posibles.

6.3 Diagnóstico clínico de encefalitis

Para el diagnóstico clínico de encefalitis se puede considerar los siguientes puntos para un abordaje adecuado (5):

- Inicio agudo o subagudo de alteración del estado mental, letargia, y cambios de personalidad; déficits de memoria a corto plazo o síntomas psiquiátricos son más comunes en encefalitis de origen autoinmune, aunque también pueden ocurrir en cuadros de etiología viral
- Elementos de apoyo:
 - Nuevos hallazgos focales de SNC
 - Crisis convulsivas no explicadas por un desorden convulsivo previo
 - Líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis
 - Características imagenológicas de encefalitis (inversión en la atenuación de T2 en RMN o lesiones reforzadas con gadolinio compatibles con inflamación o desmielinización)

- Anormalidades focales o difusas en EEG consistentes con encefalitis y no atribuibles a otra causa.
- Enfermedad febril dentro de 72 horas previas o posteriores a la presentación, particularmente para encefalitis de etiología infecciosa.
- Exclusión razonable de causas alternativas

6.4 Infecciones de SNC por Alphaherpesvirinae

Los Alphaherpesvirinae, una subfamilia de Herpesviridae, incluyen ambos virus del herpes simple (VHS1 y VHS2) y el virus de la varicela zóster (VVZ). Las características que los distinguen son su tropismo por piel y por tejido neuronal, su capacidad de latencia en núcleos ganglionares, y su naturaleza recurrente (11).

Además de lesiones mucocutáneas recurrentes, el VHS y el VVZ contribuyen significativa a infecciones del SNC con distribución mundial. El espectro de enfermedad neurológica central por VHS y VVZ es amplio, y puede variar desde un cuadro de meningitis aséptica capaz de autolimitarse, hasta encefalitis capaces de causar secuelas neurológicas importantes y muerte (12).

La encefalitis por VHS constituye la causa más común de encefalitis esporádica a nivel mundial, no tiene un patrón temporal característico y ocurre en todos los grupos de edad. Se estima que el VHS es responsable del 50 al 75% de las causas virales identificables, el resto de las causas comprenden principalmente VVZ, enterovirus y arbovirus (13). Se estima que la incidencia mundial de VHS1 es de 2-4 por 1,000,000 por año, de VHS2 0.2-0.4 por 1'000,000 por año, y de VVZ 1.02 por 1'000,000 por año (5).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de LCR se ha convertido en el estudio diagnóstico de elección para infecciones virales de SNC, gracias a su alta sensibilidad y especificidad para identificar la etiología viral. La PCR para VHS tiene una sensibilidad reportada en 98% y especificidad de 94%; la sensibilidad varía de acuerdo al momento de la punción lumbar, siendo más sensible en los días 4 a 7 posterior a la presentación. A su vez, existe disminución de la sensibilidad en función de la duración de la terapia antiviral (14).

La detección por PCR del ADN del VVZ tiene una especificidad mayor de 95%, aunque algunos estudios han encontrado una sensibilidad de 30% o menos. En casos de vasculopatía de CNS por VVZ, también deben realizarse pruebas para la detección de síntesis intratecal de anticuerpos específicos para VVZ pues estos estudios son complementarios a la PCR y pueden resultar positivos incluso en caso de resultado de PCR negativa (15).

Existen varios fármacos efectivos para tratar infecciones por VHS y VVZ, el beneficio de la terapia con aciclovir intravenoso es claro en las encefalitis por VHS. Sin embargo, los datos sobre la terapia antiviral en infecciones de SNC por VVZ son limitados a pequeñas series de casos (12, 16).

8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las encefalitis virales causadas por los Alphaherpesvirinae destacan por su frecuencia relativamente común, y su distribución mundial y uniforme a través del año. La encefalitis por los virus del herpes simple, tanto tipo 1 y tipo 2, se han convertido en el prototipo clínico de las encefalitis virales, principalmente debido a décadas de experiencia en el diagnóstico, presentación clínica, evolución, tratamiento y estudios complementarios, histopatología y pronóstico. Al igual que las infecciones por VVZ, una de las características que más destaca en estas infecciones virales de SNC es la disponibilidad de tratamiento antiviral efectivo desde 1982 (17).

Por otra parte, las infecciones de SNC causadas por VVZ son menos frecuentes y existe una diferencia considerable en la cantidad de literatura médica en contraste con las encefalitis por virus del herpes simple. En los últimos años, se ha expandido nuestro entendimiento sobre la patogénesis y las implicaciones clínicas de las infecciones invasivas a SNC por VVZ. Al igual que en el la encefalitis por VHS el espectro de presentación clínica es amplio, e imposible de distinguir del cuadro causado por VHS a menos de que se identifique una relación temporal al exantema vesicular clásico del herpes zóster. Sin embargo, el exantema clásico está ausente en una gran proporción de los casos (18).

En años recientes, se ha descrito un incremento en el diagnóstico de las infecciones de SNC por VHS y VVZ, en relación al advenimiento de nuevos tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores. El diagnóstico y el manejo de las encefalitis y meningoencefalitis en la población inmunocomprometida es de mayor dificultad, principalmente debido a las presentaciones clínicas atípicas y a la vulnerabilidad del hospedero a presentar rápido deterioro clínico producto del peso de sus comorbilidades (19).

9. Justificación

En centros hospitalarios de alta especialidad es común observar poblaciones que presentan un peso importante de comorbilidades o tienen tratamiento o condiciones inmunosupresoras, en especial pacientes con VIH, neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes. Fiebre, exantemas y cuadros encefalopáticos pueden ser motivos comunes de presentación, estas presentaciones representan un problema clínico debido a la amplia lista de diagnósticos diferenciales; es necesario un bajo umbral de sospecha para realizar un abordaje apropiado e identificar etiologías infecciosas oportunamente.

El presente trabajo pretende realizar una descripción de las características demográficas, clínicas, paraclínicas y de desenlace en aquellos pacientes que presentan un resultado positivo de PCR para VHS y VVZ en líquido cefalorraquídeo, así como un análisis comparativo entre ambas entidades clínicas.

10. OBJETIVOS

10.1 Objetivo principal:

- Identificar y comparar las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con infección en SNC por los virus del herpes simple y por el virus de la varicela zóster.

10.2 Objetivo secundario:

- Describir y comparar las características citoquímicas de líquido cefalorraquídeo en los pacientes con infección en SNC por VHS y VVZ
- Describir y comparar la frecuencia de estudios de gabinete anormales en los pacientes con infección de SNC por VHS y VVZ.
- Comparar los desenlaces clínicos entre los pacientes con infección de SNC por VHS o por VVZ.

11. Hipótesis

Existen diferencias clínicas y en el desenlace entre los pacientes con diagnóstico de infección de SNC por virus del herpes simple y por el virus de la varicela zóster, en los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

12. PACIENTES Y MÉTODOS

12.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal.

12.2 Población del estudio

Se obtuvieron los registros de archivo clínico de expedientes codificados con los diagnósticos de encefalitis, meningoencefalitis, meningitis, herpes zóster diseminado; de dichos números de expedientes se realizó la referencia cruzada del expediente electrónico del laboratorio de microbiología para obtener los resultados positivos de PCR en LCR para VHS-1, VHS-2 y VVZ, desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de enero del 2019.

Grupos a estudiar

- a) Pacientes con diagnóstico de infección en SNC por VHS-1.
- b) Pacientes con diagnóstico de infección en SNC por VHS-2.
- c) Pacientes con diagnóstico de infección en SNC por VVZ.

12.3 Criterios de inclusión

- a) Pacientes con edad mayor a 18 años.
- b) Pacientes con resultado de PCR positivo en LCR para VHS1.
- c) Pacientes con resultado de PCR positivo en LCR para VHS2.
- d) Pacientes con resultado de PCR positivo en LCR para VVZ.
- e) Pacientes con expediente clínico en el Archivo Clínico del INCMNSZ.

12.4 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con edad menor a 18 años.
- b) Pacientes con expediente clínico incompleto o ausente en el Archivo Clínico del INCMNSZ.

12.5 Metodología

Se encontraron un total de 53 resultados de PCR positivos en LCR para VHS1, VHS2, y VVZ en el período del 1 de enero del 2009 al 1 de enero del 2019, representando un total de 53 eventos de encefalitis o meningoencefalitis; 2 de los eventos correspondieron a la misma persona que presentó dos cuadros en el mismo año. Se excluyeron un total de 3 pacientes por ausencia de expediente clínico.

Se recabaron los datos de variables demográficas, clínicas y de estudios de laboratorio y gabinete mediante la revisión del expediente físico, expediente electrónico y de la plataforma electrónica de laboratorios y estudios de imagen. Se decidió sobreponer los síndromes de encefalitis y meningitis viral como infección de SNC. Se recabaron los datos de seguimiento a los 6 meses de todos aquellos pacientes en cuyos expedientes físicos existiera documentación de seguimiento ambulatorio. Se obtuvieron 22 eventos de encefalitis por VHS y 28 eventos de encefalitis por VVZ.

Evaluación de desenlace. La disfunción neurológica y la calidad de vida fueron evaluados a los 6 y 12 meses mediante la revisión del expediente clínico basándose en el seguimiento ambulatorio realizado por el servicio de Neurología del INCNMNSZ, se evaluaron aspectos clínicos y funcionales sobre la capacidad funcional del paciente, cambios en las actividades profesionales, autonomía en las actividades cotidianas; la necesidad de transferencia a un asilo o de cuidados permanentes de enfermería; alteraciones en el lenguaje, juicio o memoria; la necesidad de medicamentos anti-epilépticos, la ocurrencia de crisis convulsivas; y la necesidad de rehabilitación motora, del lenguaje o de otro tipo después del evento. La discapacidad adquirida y la calidad de vida fueron evaluados mediante una escala del 1 a 5 derivada de la escala de Glasgow de desenlace neurológico (12): 1, buena recuperación, vida independiente sin ninguna clase de alteración neurológica; 2, discapacidad leve, definida por la presencia de alteraciones cognitivas mínimas (perturbaciones en el lenguaje, memoria o atención) y/o crisis convulsivas (parcialmente controladas con medicamentos antiepilépticos), y sin consecuencias a vida social y profesional; 3, discapacidad moderada, definida por

los criterios idénticos a aquellos del grupo 2 pero con consecuencias a vida social y profesional; IV, discapacidad grave, definida por la pérdida de la autonomía requiriendo cuidados constantes o institucionalización; y 5, muerte. Se asignaron a los pacientes a una de dos categorías de acuerdo al desenlace al alta y a los 6 meses: “desenlace favorable” para aquellos pacientes con buena recuperación y discapacidad leve a moderada (grupo 1 a 3), o “desenlace desfavorable” para pacientes con discapacidad grave o muerte (grupo 4 y 5).

Inmunocompromiso. Para la definición de la condición de inmunocompromiso se adaptó la definición de inmunocompromiso de las guías de consenso en el manejo neumonía adquirida en la comunidad de la IDSA y ATS (20): receptores de trasplante de órgano sólido, médula ósea o células progenitoras hematopoyéticas, receptores de quimioterapia o tratamiento a largo plazo de corticoesteroides a altas dosis (>20 mg, 130 días); y pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, o aquellos infectados con VIH con cuentas de células CD4 <350 células/ μ L; también se tomaron en cuenta los pacientes con neoplasia hematológica no tratada.

12.6 Análisis estadístico

En base a los datos recabados se obtuvieron estadísticas descriptivas de los 50 casos de encefalitis. Las variables cualitativas categóricas fueron reportadas en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas continuas fueron descritas en medias y desviación estándar en caso de determinar distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se reportaron en rango y mediana cuando no se corroboraba la normalidad de los subgrupos de datos.

Las variables nominales fueron comparadas mediante prueba de chi-cuadrado de Pearson para variables dicotómicas. Se realizó prueba de *T de student* para comparación de medias en muestras independientes para los leucocitos totales y para las glucosas en LCR entre los casos de infección de SNC por VVZ y por VHS respectivamente.

Se realizó prueba de U-de-Mann-Whitney para comparar medianas entre el resto de las variables cuantitativas continuas.

El análisis de los datos fue realizado con el programa estadístico de IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

13. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 eventos de meningoencefalitis por Alphaherpesvirinae diagnosticados en el período desde el 1 de enero del 2009 hasta el 1 de enero del 2019; de estos 28 casos correspondieron a infección de SNC por VVZ y 22 casos correspondieron a infección de SNC por VHS. Este total de casos (N=50) representan a 49 pacientes pues uno de los pacientes presentó 2 eventos de encefalitis separados por 6 meses, el primero por VHS y el segundo por VVZ. En 3 de los eventos de infección de SNC por VHS se documentó la presencia de una coinfección bacteriana: un caso de tuberculosis meníngea en una mujer de 83 años sin condición de inmunosupresión, un caso de coinfección con *S. pneumoniae* en un paciente con cirrosis hepática, y otro de *E. coli* en una paciente con linfoma de Hodgkin clásico. En 1 evento de infección de SNC por VVZ se documentó la coinfección con *S. pneumoniae* en un paciente con fístula de líquido cefalorraquídeo postquirúrgica. De estos cuatro eventos de coinfección fallecieron la mujer con tuberculosis meníngea y la mujer con el linfoma de Hodgkin clásico.

La distribución por sexo en el grupo de las meningoencefalitis por VVZ fue de 16 mujeres (57.1%) y 12 hombres (42.8%); en el grupo de las meningoencefalitis por VHS hubo un total de 11 mujeres (50%) y 11 hombres (50%) de un total de 22 casos. Se calculó una mediana de edad 37.5 años (con un rango de 18 a 86 años) para el grupo de las meningoencefalitis por VVZ; y una mediana de 47.5 (con un rango de 21 a 83 años), no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medianas para la edad mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney ($p = 0.551$). Del total de casos 17 (34%) de los pacientes tenían una edad mayor a 60 años, este rango de edad correspondía a 35.7% en el grupo de VVZ y 31.8% en el grupo de VHS, sin diferencia estadísticamente significativa mediante prueba de chi cuadrada de Pearson.

Se identificó que el 20% de los casos (10/50) tenían diagnóstico de infección por VIH, sólo uno de los pacientes se encontraba con carga viral suprimida y conteo total de CD4 > 500 células/μL; la mediana del conteo de CD4/μL fue de 132.5 para el

grupo de VVZ y 69.0 para el grupo de VHS, sin diferencia significativa entre ambas mediante prueba de U de Mann-Whitney.

Del total de los 50 eventos de meningoencefalitis, 58% correspondió a pacientes con condición de inmunocompromiso: 67.9% para el subgrupo de VVZ, y 45.5% para el subgrupo de VHS, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Para la comparación de las frecuencias esperadas en las características clínicas enlistadas se realizó prueba de Chi cuadrada de Pearson para la comparación de nueve variables clínicas dicotómicas. Existió diferencia estadísticamente significativa en la presencia de cefalea: 71.4% en el subgrupo de VVZ vs 40.9% en el subgrupo de VHS ($p = 0.03$); en la frecuencia de crisis convulsivas: 7.1% en el subgrupo de VVZ vs 36.0% en el subgrupo de VHS ($p = 0.01$); en la alteración del estado mental: 35.7% en el subgrupo de VVZ vs 63.6% en el subgrupo de VHS ($p = 0.05$); y en las alteraciones conductuales: 3.6% en el subgrupo de VVZ vs 27.3% en el subgrupo de VHS ($p = 0.017$). Se documentó la presencia de exantema vesicular en el 75% de los casos de meningoencefalitis por VVZ y no se documentaron alteraciones en piel en los casos de meningoencefalitis por VHS. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en la frecuencia de fiebre, signos meníngeos, náusea o vómito y déficit focal. (Tabla 1)

Respecto a las alteraciones laboratoriales, se definió hipoglucoorraquia como Índice de glucosa en líquido cefalorraquídeo / glucosa sérica <0.6 ; existió diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias esperadas entre ambos subgrupos: 72% en el grupo de VVZ vs 95.2% en el subgrupo de VHS ($p = 0.038$). De igual forma se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del índice de glucosa LCR/suero: 0.51 en el subgrupo de VVZ vs 0.46 en el subgrupo de VHS ($p = 0.03$), calculada mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos para los valores de leucocitos en LCR, eritrocitos en LCR, proteínas en

LCR, glucosa en LCR, Na sérico, leucocitos periféricos y linfocitos totales. (Tabla 1, Tabla 2)

Sobre las alteraciones laboratoriales, destacan los valores relativamente bajos de leucocitos en LCR para ambos subgrupos, con medianas de 19 (rango 0 a 350) en el subgrupo de VVZ y 6.5 (rango 0 a 5400) en el subgrupo de VHS. También destacan los conteos menores o igual a 5 leucocitos/ μ L en 21 de los eventos (42%): se obtuvo un conteo menor o igual a 5 leu/ μ L en 35.7% de los casos de infección de SNC por VVZ (10/28), y en 50% de los casos de infección por VHS. (Tabla 2)

Respecto a los estudios de gabinete, se encontró un total de 25 tomografías axiales de cráneo (TAC) de los 28 casos de VVZ, y 16 TAC de cráneo en 16 de los 22 casos de VHS; de éstas, sólo en 12% (3/25) se encontraban hallazgos de meningoencefalitis en el subgrupo de VVZ, y 12.5% (2/16) en el subgrupo de VHS. Para las resonancias magnéticas de cráneo, se encontraron un total de 23 RMN realizadas en el subgrupo de VVZ, y 21 RMN en el subgrupo de VHS; de éstas 47.8% (11/23) presentaban alteraciones compatibles con meningoencefalitis en el subgrupo de VVZ, y 52.4% (11/21) en el subgrupo de VHS.

Se realizaron un total de 8 EEG en el subgrupo de VVZ y 13 en el subgrupo de VHS. En el subgrupo de VVZ el 75% (6/8) de los EEG se reportaron como anormales por alteraciones de encefalopatía de disfunción cortical, actividad epileptiforme o hallazgos inespecíficos; en el subgrupo de VHS se reportaron como anormales el 84.6% (11/13). (Tabla 3)

Sobre los síntomas iniciales, o de presentación, en la infección de SNC por VVZ y VHS. En el subgrupo de infección de SNC por VVZ el síntoma inicial más común fue el de exantema zóster en 14 de los 28 eventos (50%), seguido de la cefalea. En el subgrupo de infección de SNC por VHS el síntoma inicial más común fue fiebre en 6 de los 22 eventos (27.3%), seguido de cefalea y alteración del estado mental. (Figuras 1 y 2)

14. DISCUSIÓN

El presente estudio describe las características demográficas, clínicas, de laboratorio incluyendo análisis citoquímico de LCR, imagen y electroencefalográficos de 50 eventos de meningoencefalitis por Alphaherpesvirinae en un centro hospitalario de tercer nivel de atención. Se pretendió realizar una comparación en las características generales entre dos subgrupos y es notorio que se encontraron 6 casos más de infección de SNC por VVZ que de VHS cuando ésta última es más frecuente en la población general.

El estudio es relevante por la población de un único centro hospitalario que se incluye, el INCMNSZ es responsable de la atención y seguimiento de pacientes con enfermedades inusuales y/o complejas, en especial de las especialidades de hematología, oncología, infectología y reumatología en donde se concentra una población característicamente inmunocomprometida: pacientes con neoplasias de órgano sólido y neoplasias hematológicas, pacientes con infección por VIH, enfermedades autoinmunes y tratamientos inmunosupresores, entre otras. Este sesgo poblacional podría explicar el hecho de que se hayan encontrado más eventos de meningoencefalitis por VVZ que por VHS en este estudio, pues no corresponde a un hospital donde se atiende a la población general.

Este sesgo poblacional se refleja en el hecho de que el 58% de los eventos de infección de SNC correspondían a pacientes con inmunocompromiso, otros estudios clínicos que describen presentación y pronóstico describen porcentajes mucho menores de pacientes con inmunocompromiso. (21, 22). Debido a que las presentaciones de las enfermedades infecciosas invasivas en el paciente inmunocomprometido pueden ser muy variables y atípicas, el presente estudio es relevante por contener más del 50% de su población con inmunocompromiso.

Una de las principales limitaciones del estudio es que se optó por clasificar todos los eventos como infección de sistema nervioso central, síndrome clínico meningoencefalitis, en base al aislamiento de PCR positivo en LCR para VHS-1, VHS-2 o VVZ. Debido a que la presentación de muchos eventos era atípica, se

determinó que realizar la distinción clínica entre meningitis y encefalitis era imprecisa para los fines del estudio.

Los síntomas de presentación de las infecciones de SNC y VVZ eran muy similares entre ellos, las diferencias que destacaron fueron la presentación de exantema vesicular tipo Zóster en los casos de VVZ, la mayor frecuencia de crisis convulsivas en la infección de SNC por VHS, y la mayor frecuencia de cefalea en las infecciones por VVZ. Los síntomas descritos fueron muy similares a los reportados en la literatura.

El exantema vesicular tipo Zóster fue el síntoma de presentación más común en los eventos de infección de SNC por VVZ y también el más frecuente a lo largo del curso clínico: 75% de todos los casos; destaca el hecho de que en 7 pacientes el exantema apareció posterior a la punción lumbar y la toma de LCR. Además de este hallazgo, el hecho de no haber encontrado ninguna alteración cutánea en mucosa orofaríngea o genital para los eventos de infección de SNC por VHS, refuerzan la noción de que las pruebas de PCR para VHS y VVZ deben realizarse rutinariamente en pacientes con cuadros de meningitis o encefalitis independientemente de la presencia de manifestaciones cutáneas.

Los resultados de LCR son particularmente relevantes en este estudio, si bien existen definiciones de casos que requieren de la presencia de >5 leucocitos/ μL en el análisis de LCR, no se tomó este punto de cohorte para la definición de caso. De hecho, como se había mencionado anteriormente, en 42% de todos los eventos los conteos de leucocitos/ μL eran <5 en 42% de los casos, aún en pacientes que se presentaban con síntomas neurológicos o que tenían alteraciones compatibles con meningitis o encefalitis en los estudios de RMN, TAC o EEG. Por lo tanto, un conteo de leucocitos en LCR $<5/\mu\text{L}$ no excluye el diagnóstico de infección de SNC, en especial en la población inmunocomprometida. El análisis citoquímico de LCR y las variables de leucocitos, linfocitos totales, Na sérico entre los subgrupos presentaron poca diferencia entre los subgrupos. Sin embargo, destacó el hallazgo de una gran frecuencia de hipoglucorraquia, definida como Índice de glucosa en líquido cefalorraquídeo / glucosa sérica <0.6 , y siendo más común en el subgrupo de VHS,

se podría considerar tomar otro punto de cohorte en base a otros antecedentes de la literatura para análisis futuros.

Respecto a la frecuencia de desenlaces desfavorables, se registraron 4 defunciones en la hospitalización correspondiente al evento de infección de SNC; 1 en el subgrupo de VVZ, y 3 en el subgrupo de VHS, en estos pacientes se administró terapia con aciclovir <48 horas y el desenlace parece haber sido más influenciado por el peso de las comorbilidades. No existió seguimiento en 11 de los 50 eventos para determinar el desenlace neurológico en 6 meses, lo cual implica otra importante limitación.

Sobre los estudios de gabinete, aproximadamente 80% de los pacientes contaban con algún estudio de imagen, no hay evidencia en el expediente clínico de que los resultados de los estudios de imagen tuvieran un impacto en cambios en el manejo de los pacientes, aunque en uno de los casos los hallazgos habían orientado a un diagnóstico de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRESS) y se llegó incluso a considerar suspender el tratamiento empírico con aciclovir, sin embargo el resultado posterior de la PCR positiva para VHS orientó al diagnóstico definitivo. Menos del 15% de las TAC presentaban alteraciones compatibles con infección de SNC y aproximadamente 50% de las RMN, lo cual las posiciona como herramientas de apoyo diagnóstico únicamente.

Sólo se realizaron estudios de EEG en aquellos pacientes con cuadros encefalopáticos o crisis convulsivas, destaca el hecho de que 80.9% (17/21) se encontraban alterados, tampoco representaron un cambio en el manejo, más bien fungieron como otra herramienta de apoyo diagnóstico.

El estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño del estudio retrospectivo dificulta la calidad de los datos que se obtienen para los desenlaces neurológicos en el seguimiento a 6 y a 12 meses. Además, es necesario recabar más eventos de infecciones de SNC por Alphaherpesvirinae para poder realizar pruebas de regresión logística para análisis multivariado con mayor significancia estadística, principalmente con el fin de obtener los factores relacionados al desenlace.

15. Conclusiones

Se describieron las características principales sobre manifestaciones clínicas, características citoquímicas de LCR, estudios de imagen y factores pronósticos de desenlaces clínicos adversos para infecciones de SNC de VHS y VVZ en la población adulta, pero con la inclusión de una proporción significativa de población inmunocomprometida al ser pacientes de un centro hospitalario de referencia de tercer nivel de atención.

En base a los aspectos previamente descritos en resultados y en la discusión, se pueden establecer varias observaciones relevantes. En primer lugar, existen similitudes clínicas significativas entre los cuadros de meningoencefalitis por VHS y VVZ, por lo que se refuerza el hecho de que las PCR para VHS-1, VHS-2 y VVZ deben realizarse rutinariamente para cualquier paciente que se presente con un cuadro que contengan datos clínicos sugerentes de encefalitis o meningitis, incluso en la ausencia de manifestaciones cutáneas o de pleocitosis en LCR. En segundo lugar, la hipoglucorraquia tomada como el cociente de glucosa en LCR y de glucosa periférica parece ser un signo más frecuente, y por tanto fiable, en las infecciones de SNC por Alphaherpesvirinae que la pleocitosis en LCR.

En tercer lugar, los estudios de gabinete, si bien se realizan de forma rutinaria no parecen tener un rol claro en el diagnóstico de las meningoencefalitis por Alphaherpesvirinae en nuestra población, si bien es entendible que ayuden a excluir otros diagnósticos diferenciales, y que pueden revelar hallazgos que contraindiquen una punción lumbar: esto no ocurrió en ninguno de los eventos de infección de SNC analizados. El electroencefalograma también se presenta como un recurso de apoyo diagnóstico, aunque puede ser útil para documentar actividad epileptiforme.

Por último, el tratamiento con aciclovir parece ser seguro y efectivo en la mayoría de los casos, 84% de los pacientes tuvieron un desenlace favorable al alta.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett E, Dolin R, Blaser M, Mandell, Douglas & Bennett. Infectious Diseases. Principles and practice. Elsevier. 8 Ed 2016. Ch. 88. 1091-1096p.
2. Tyler K. Acute viral encephalitis. *N Eng J Med*. 2018; 379:557-66.
3. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 303-327.
4. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114-28.
5. Venkatesan A, Michael B, Probasco J, Geocadin R, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019; 393:702-16.
6. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002; 359:507-513.
7. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* 2017; 47: 221–35.
8. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* 2010; 75: 924–32.
9. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 206–15.
10. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1377–83.
11. Norberg P. Divergence and genotyping of human α -herpesviruses: an overview. *Infect Genet Evol*. 2010; 10:14–25.
12. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 254–60.
13. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology* 2014; 82: 443-51.
14. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*. 2004; 1:169-178.

15. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 1154-1157.
16. Noska A, Kyrillos R, Hansen G, Hirigoyen D, Williams DN. The role of antiviral therapy in immunocompromised patients with herpes simplex virus meningitis. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:237–42.
17. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:835–844.
18. Saylor D. Acute encephalitis in the immunocompromised individual. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Aug;28(4):330-6.
19. Tan I, McArthur J et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology*. 2012 Nov 20; 79(21): 2125–2132.
20. [Guideline] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1. 44
21. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, et al. Herpes simplex and varicella zoster CNS infection: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection*, 2016 Jun;44(3):337-45.
22. Pollak L, Dovrat S, Book M et al. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. *Journal of Neurological Sciences* 314 (2012) 29–36.

17. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características basales, clínicas y desenlace de pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS (N=50)

	VVZ (n= 28)	VHS (n= 22)	Valor p §
Sexo			
Mujer	57.1% (16/28)	50.0% (11/22)	
Hombre	42.8% (12/28)	50.0% (11/22)	
Edad – mediana (rango)	37.5 (18-86) [†]	47.5 (21-83)	0.551 [∞]
Edad >60 años	35.7% (10/28)	31.8% (7/22)	0.773
Infección por VIH	17.9% (5/28)	22.7% (5/22)	0.669
Conteo de CD4 (CÉL/μL)	132.5 (251.0)	69.0 (905)	1.00
Inmunocompromiso*			
Presente	67.9% (19/28)	45.5% (10/22)	0.111
Características clínicas			
Fiebre	42.9% (12/28)	63.6% (14/22)	0.144
Cefalea	71.4% (20/28)	40.9% (9/22)	0.030
Signos meníngeos ^a	14.3% (4/28)	18.2% (4/22)	0.709
Náusea o vómito	25.0% (7/28)	40.9% (9/22)	0.233
Crisis convulsivas	7.1% (2/28)	36.0% (8/22)	0.010
Estado mental alterado ^b	35.7% (10/28)	63.6% (14/22)	0.050
Déficit focal	7.1% (2/28)	9.1% (2/22)	0.801
Exantema	75% (21/28)	0% (0/22)	0.000
Alteraciones conductuales	3.6% (1/28)	27.3% (6/22)	0.017
Características laboratoriales			
Hipoglucorraquia ^c	72% (18/25)	95.2% (20/21)	0.038
Linfopenia ^d	53.6% (15/28)	54.5% (12/22)	0.945
Desenlace			
Mediana días de hospitalización (rango)	19 (7 – 68)	19 (5 – 97)	0.710 [∞]
Ventilación mecánica invasiva	14.3% (4/28)	22.7% (5/22)	0.441
Muerte	3.6% (1/28)	13.6% (3/22)	0.193
Uso de anti-epilépticos a 6 meses	19% (4/21)	31.3% (5/16)	0.391
Desenlace desfavorable al alta ^e	14.2% (4/28)	18.2% (4/22)	0.709
Desenlace desfavorable a 6 meses	12.5% (3/24)	20% (3/15)	0.528

* Inmunocompromiso: incluye receptores de trasplante de órgano sólido, médula ósea o células progenitoras hematopoyéticas; pacientes recibiendo quimioterapia o altas dosis de esteroides a largo plazo (130 días), y pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o infectados con VIH con conteo de CD4 <350 CÉL/μL.

^a Rigidez de nuca o cervicalgia a la movilización, test de Kernig, Brudzinski, o de *Jolt accentuation* positivo

^b Desorientación, confusión, letargia extrema o puntuación de escala de coma de Glasgow <15

^c Índice de glucosa en líquido cefalorraquídeo / glucosa sérica <0.6

^d Conteo de linfocitos totales <1000 / μL

^e Escala de desenlace de Glasgow modificada 1-5. Desenlace desfavorable con puntaje 3 – 5.

§ El cálculo del valor de p se realizó mediante Prueba de chi-cuadrado de Pearson en las variables dicotómicas.

∞ El cálculo del valor de p se realizó mediante prueba de U de Mann-Whitney.

Cél, célula. SNC, sistema nervioso central; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela zóster.

Tabla 2. Estudios de laboratorio y citoquímico de LCR de pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS (N=50)

	VVZ (n= 28) Mediana (rango)	VHS (n= 22) Mediana (rango)	Valor p [§]
Análisis de LCR			
Leucocitos en LCR (cél/μL)	19 (0 – 350)	6.5 (0 – 5400)	0.540
Eritrocitos en LCR (cél/μL)	6.5 (0 – 2284)	5 (0 – 14400)	0.848
Proteínas en LCR (mg/dL)*	50.25 (20 – 1343.3)	66.5 (15 – 660)	0.469
Glucosa en LCR (mg/dL)*	59.6 ± 21.33**	48.7 ± 22.6**	0.095 [°]
Índice glucosa LCR/suero*	0.51 (0.03 – 1.00)	0.46 (0.07 – 0.85)	0.030
Na sérico (mEq/L)	136.5 (108 – 143)	134 (114 – 145)	0.264
Leucocitos (μL) [°]	7229 ± 4166**	8600 ± 4968**	0.305 [°]
Linfocitos totales (μL)	955 (113 – 4470)	882.5 (62 – 2730)	0.328

*Para estas variables no fue posible recuperar los valores en 1 caso de encefalitis por VVZ y en 1 caso de encefalitis por VHS

**Se describe el promedio ± desviación estándar en vez de mediana y rango

§ El cálculo del valor de p se realizó mediante prueba de U de Mann-Whitney.

°El cálculo del valor de p se realizó mediante prueba de T de student para muestras independientes

LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela zóster.

Tabla 3. Estudios de gabinete en pacientes con infección de SNC por VVZ y VHS (N=50)

	VVZ (n= 28)	VHS (n= 22)	Valor p [§]
Estudio de gabinete			
Hallazgos anormales característicos en TAC ^a	12% (3/25)	12.5% (2/16)	0.962
Hallazgos anormales característicos en RMN ^a	47.8% (11/23)	52.4% (11/21)	0.763
Hallazgos anormales en EEG ^b	75% (6/8)	84.6% (11/13)	0.586

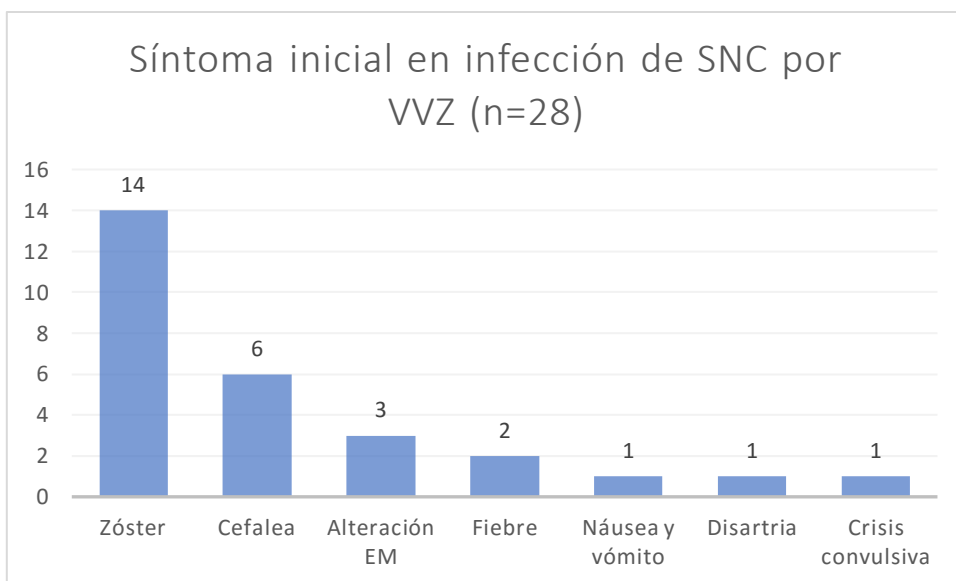
^a Lesiones intra-axiales sugerentes de proceso infeccioso en encéfalo o reforzamiento leptomeníngeo

^b Hallazgos de encefalopatía, disfunción cortical, actividad epileptiforme o inespecíficos

§ El cálculo del valor de p se realizó mediante Prueba de chi-cuadrado de Pearson en las variables dicotómicas.

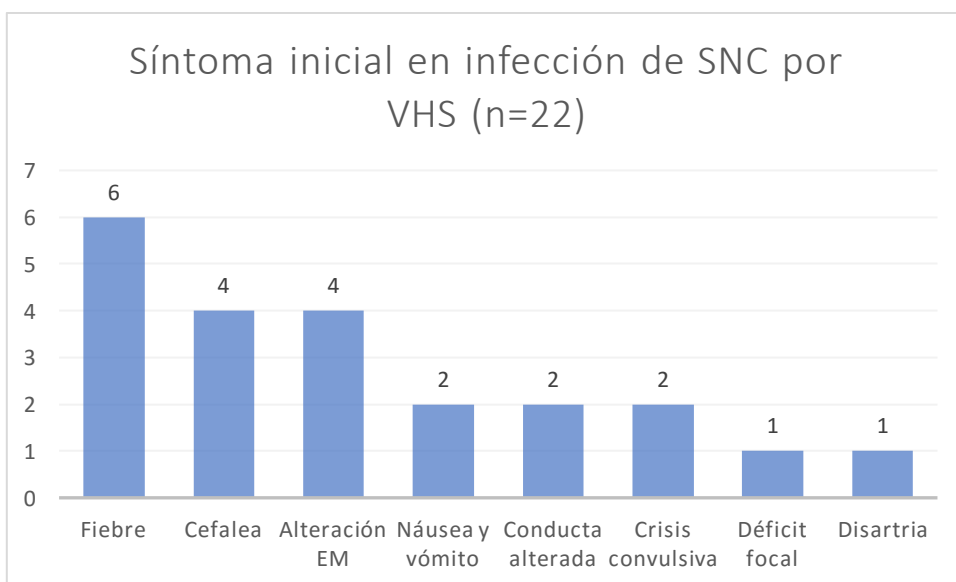
EEG, electroencefalograma; RMN, resonancia magnética nuclear; SNC, sistema nervioso central; TAC, tomografía axial computarizada; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela zóster.

Figura 1



EM: estado mental; SNC: sistema nervioso central; VVZ: virus de la varicela zóster.

Figura 2



EM: estado mental; SNC: sistema nervioso central; VHS: virus del herpes simple.