



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

“EVOLUCION CLINICA EN PACIENTES CON ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS TIPO  
1,2 Y 6 CONFIRMADA POR WESTERN BLOT EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO”

R- 2012- 3601- 55

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DRA. ESMERALDA COBOS ALFARO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

ASESORES

DRA. NORMA C. ARÉCHIGA RAMOS  
DRA. ANGÉLICA CARBAJAL RAMÍREZ  
DRA. IRIS FERIA ROMERO



México, D.F.

Junio 2012



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.



**IMSS**

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

<b>Delegación</b>	<u>3 Sur- Oeste</u>	<b>Unidad de Adscripción</b>	<u>UMAE. HE CMN SXXI</u>	
<b>Autor</b>				
<b>Apellido Paterno</b>	<u>Cobos</u>	<b>Materno</b>	<u>Alfaro</u>	<b>Nombre</b> <u>Esmeralda</u>
<b>Matricula</b>	<u>99389363</u>	<b>Especialidad</b>	<u>Neurología</u>	
<b>Asesor</b>				
<b>Apellido Paterno</b>	<u>Aréchiga</u>	<b>Materno</b>	<u>Ramos</u>	<b>Nombre</b> <u>Norma Claudia</u>
<b>Matricula</b>	<u>99370519</u>	<b>Especialidad</b>	<u>Neurología</u>	
<b>Fecha Grad.</b>	<u>Febrero 2013</u>	<b>No. de Registro</b>	<u>2012-3601-55</u>	

**Título de la tesis:**

“EVOLUCION CLINICA EN PACIENTES CON ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS TIPO 1,2 Y 6 CONFIRMADA POR WESTERN BLOT EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO”

**Resumen:**

La encefalitis por herpesvirus simple es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas, tiene una mortalidad entre el 30 y 70%, se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades. Los síntomas, incluyen fiebre, cefalea, convulsiones, raramente estado epiléptico, confusión, estupor y coma. **Justificación.** A pesar de lo importante de la identificación de esta infección, el Servicio de Neurología no cuenta con un diagnóstico molecular para la identificación del HVS para diferenciarlo de otras causas etiológicas y por lo tanto no se cambia a un tratamiento más efectivo o a la posibilidad de otro diagnóstico. El presente trabajo pretende utilizar técnicas moleculares para la detección del tipo de VHS y/o su proteína para aplicar un tratamiento más dirigido. **Planteamiento del problema.** ¿La encefalitis herpética por VHS 1,2 o 6 presenta la misma evolución clínica que otras encefalitis virales? **Hipótesis.** La encefalitis herpética por VHS 1, 2 y 6 presenta la misma evolución clínica que otras encefalitis virales. **Objetivo primario.** Detección de herpes virus 1/2 y 6 en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con encefalitis mediante prueba de Western Blot. Identificar las características clínicas neurológicas, evolución y secuelas de los pacientes positivos. **Objetivos secundarios.** Evaluar la respuesta al tratamiento e identificación de posibles secuelas neurológicas en correlación al periodo de latencia del tratamiento específico. Medir la concordancia entre la información obtenida por diferentes estrategias de apoyo diagnóstico y comparar nuestros resultados con aquellos reportados en la literatura. **Material y Métodos.** Estudio serie de casos, se incluyó la exploración neurológica y la obtención LCR de los pacientes con sospecha de encefalitis que ingresaron al servicio de Neurología del CMN SXXI durante marzo del 2010 a marzo de 2012 y se enlistaron las características más sobresalientes. **Resultados** Se incluyeron 12 pacientes positivos a herpes virus 1/2 y 6. Las características neurológicas más sobresalientes de estos pacientes fueron cefalea, síndrome confusional y crisis epilépticas. El análisis de LCR reportó pleocitosis linfocítica e hiperproteíorraquia. Los principales hallazgos por imagen fueron cambios de señal en lóbulo temporal por estudio de resonancia magnética (RM). Todos los pacientes fueron tratados con aciclovir. Se reportó 1 muerte, las principales secuelas al egreso fueron epilepsia y trastorno cognitivo leve.

**Palabras Clave:**

- 1) Encefalitis herpética      2) Herpes virus      3) Western Blot      4) Pleocitosis

Pags. 41      Ilust. 6

( Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada )

( Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica )

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_  
 Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_  
 Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Diana G. Menez Diaz', written over a horizontal line.

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Norma C. Aréchiga Ramos', written over a horizontal line.

**DRA. NORMA C. ARÉCHIGA RAMOS**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Norma C. Aréchiga Ramos', written over a horizontal line.

**DRA. NORMA C. ARÉCHIGA RAMOS**

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI, D.F. SUR

FECHA **01/06/2012****DRA. NORMA CLAUDIA ARÉCHIGA RAMOS****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Evolución clínica de encefalitis por herpes virus tipo 1,2 y 6 confirmada por Western blot en líquido cefalorraquídeo.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2012-3601-55
----------------

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Principalmente a mi papa

A quien debo haber llegado hasta aquí, gracias por tus enseñanzas, consejos y ejemplo de excelencia. Te extrañamos día a día.

Especialmente a mi mama y a mi hermano

Porque confían en mí y por su apoyo incondicional, son lo más importante y los amo.

A Leonardo y Carlos

A los más bonitos por ser parte de mi inspiración.

A mis maestros y asesores en de tesis

Quienes han sido una guía y han reafirmado mi pasión por la Neurología.

A mis compañeros de especialidad

Que en este tiempo que hemos compartido han llegado a ser como mis hermanos y con los cuales me he divertido mucho.

Universidad Nacional Autónoma de México

La Universidad más grande e importante de México e Iberoamérica

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y al Centro Médico Nacional Siglo XXI

### **1. DATOS DEL ALUMNO**

Cobos

Alfaro

Esmeralda

55 16 99 65 64

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad en Neurología

### **2. DATOS DE LOS ASESORES**

Aréchiga

Ramos

Norma C.

Carbajal

Ramírez

Angélica

Feria

Romero

Iris

### **3. DATOS DE LA TESIS**

Evolución clínica en pacientes con encefalitis por herpes virus tipo 1,2 y 6 confirmada por Western blot en líquido cefalorraquídeo.

Páginas 41

2012

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
Resumen	1
Introducción	2
Justificación	7
Planteamiento del problema	8
Objetivos	9
Diseño experimental	10
Material y métodos	11
Consideraciones éticas	18
Resultados	19
Discusión y conclusiones	31
Referencias bibliográficas	33



## RESUMEN

Universidad Nacional Autónoma de México  
División de estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
UMAE. Hospital de Especialidades CMN Siglo SXXI

“Evolución clínica en paciente con encefalitis por herpes virus tipo 1 o 2 confirmada por Western blot en líquido cefalorraquídeo”

Tesis que presenta: Dra. Esmeralda Cobos Alfaro para obtener el título de la Especialidad de Neurología.  
Asesores: Dra. Norma C. Aréchiga Ramos (1), Dra. Angélica Carbajal Ramírez (2), Dra. Iris Feria Romero (3).  
(1,2) Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.  
(3) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, CMN “Siglo XXI”, IMSS.

### Introducción

La encefalitis por herpesvirus simple (HVS) es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas, tiene una mortalidad entre el 30 y 70%, se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades. Los síntomas incluyen fiebre, cefalea, convulsiones, raramente estado epiléptico, confusión, estupor y coma. La infección puede ocurrir mediante un virus latente localizado los ganglios trigeminales que se reactiva e infecta la mucosa nasal y después las vías olfatorias. Además de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico del HVS se realiza por estudios de imagen y la confirmación del virus se puede realizar por la identificación del antígeno o ADN genómico, con las técnicas de Western blot y PCR respectivamente.

### Justificación

La encefalitis por virus herpes simple es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas, con una alta mortalidad y morbilidad. Por lo anterior es importante un diagnóstico molecular para la identificación del HVS para diferenciarlo de otras causas etiológicas y para un tratamiento más efectivo o a la posibilidad de otro diagnóstico. Los pacientes que ingresan al servicio con sospecha de encefalitis, en muchos de los casos la sintomatología clínica y los estudios de imagenología y laboratorio son insuficientes para identificar el tipo de VHS y su presencia en el SNC del paciente. Por lo anterior, es común que administren los tratamientos de forma empírica no exentos de efectos adversos. El presente trabajo pretende utilizar técnicas moleculares para la detección del tipo de VHS y/o su proteína para aplicar un tratamiento más dirigido.

### Planteamiento del problema

¿La encefalitis herpética por VHS 1,2 o 6 presenta la misma evolución clínica que otras encefalitis virales?

### Hipótesis

La encefalitis herpética por VHS 1 o 2 no presenta la misma evolución clínica que otras encefalitis virales.

### Objetivo primario

Detección de herpes virus 1/2 y 6 en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con encefalitis mediante prueba de Western Blot. Identificar las características clínicas neurológicas, evolución y secuelas de los pacientes positivos.

### Objetivo secundario

Evaluar la respuesta al tratamiento e identificación de posibles secuelas neurológicas en correlación al periodo de latencia del tratamiento específico. Medir la concordancia entre la información obtenida por diferentes estrategias de apoyo diagnóstico y comparar nuestros resultados con aquellos reportados en la literatura.

### Material y Métodos

Estudio serie de casos, se incluyó la exploración neurológica y la obtención LCR de los pacientes con sospecha de encefalitis que ingresaron al servicio de Neurología del CMN SXXI durante marzo del 2010 a marzo de 2012 y se enlistaron las características más sobresalientes. El sobrenadante del LCR se utilizó para buscar antígenos contra herpes virus 1/2 y 6 mediante prueba de Western blot. El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante el programa SPSS.

### Resultados

Se incluyeron 12 pacientes positivos a herpes virus 1/2 y 6. Las características neurológicas más sobresalientes de estos pacientes fueron cefalea y síndrome confusional. El análisis de LCR reportó pleocitosis linfocítica e hiperproteinorraquia. Los principales hallazgos por imagen fueron cambios de señal en lóbulo temporal por estudio de resonancia magnética (RM). Todos los pacientes fueron tratados con aciclovir. Se reportó 1 muerte, las principales secuelas al egreso fueron epilepsia y trastorno cognitivo leve.

### Conclusiones

La identificación de antígenos de HVS 6 fue similar a HVS 1/2 lo que indica una alta incidencia de este virus en el SNC. Por último se confirma que un diagnóstico temprano de encefalitis por HSV es importante para su tratamiento oportuno y mejor respuesta. Los pacientes positivos a herpes virus 1/2 y 6 muestran un diagnóstico de encefalitis temprana por lo que es importante canalizarlos al laboratorio para su tratamiento oportuno y mejor respuesta.

## INTRODUCCIÓN

### Definición de encefalitis y epidemiología

El término encefalitis proviene del griego *egkephalos* que significa inflamación, sin supuración, de una parte más o menos extensa del encéfalo. Puede ser de origen bacteriano, parasitario, micótico, viral o alérgico; primitiva o secundaria a una afección general; aislada o asociada a una afectación de las meninges.<sup>1</sup>

La encefalitis por herpesvirus simple es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas. Tiene una mortalidad entre el 30 y 70%, en algunos casos con secuelas neurológicas graves. La encefalitis por herpes simple se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades y todas partes del mundo.<sup>2</sup>

El herpesvirus simple tipo 1 (VHS-1) es más frecuente en adultos, siendo el causante de las lesiones herpéticas comunes de la mucosa bucal, pero rara vez se presentan de forma concurrente las lesiones bucales y encefalíticas activas; en neonatos de forma excepcional podemos encontrar encefalitis difusa. El herpesvirus simple tipo 2 puede producir encefalitis aguda generalmente en el neonato y tiene relación con la infección herpética genital de la madre; en el adulto es posible que la infección por el tipo 2 curse con una encefalitis aguda o cause meningitis aséptica, y en casos menos frecuentes se presenta como polirradiculitis o mielitis, con una alta asociación de infección genital reciente por este herpes virus.<sup>2,3</sup>

Muchas veces las secuelas neurológicas son más graves, éstas se presentan como un defecto amnésico de Korsakoff o demencia global, convulsiones y afasia.<sup>4</sup>

La seroprevalencia de VHS 6 en diferentes lugares del mundo se aproxima a 80% de la población adulta.<sup>5</sup> Aunque en general el HHV 6 es asintomático, se lo ha asociado con el exantema súbito, las convulsiones febriles de la infancia (y eventualmente con las esclerosis mesial temporal), encefalitis en niños e inmunocomprometidos y puede jugar algún rol en la Esclerosis Múltiple, Guillain-Barré y la encefalomielitis aguda diseminada (EMDA). Dado que el HHV 6 está presente en el encéfalo de personas sanas, su rol etiológico en ciertas entidades es incierto. Además, la detección en LCR no garantiza su rol etiológico en la enfermedad neurológica. La encefalitis asociada al HHV 6 se ha reportado en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos en forma aislada o serie de casos de pocos pacientes. Entre los inmunocompetentes se ha visto que desarrollaron

cefalea, fiebre y alteraciones mentales.<sup>6</sup> El tratamiento es con ganciclovir o foscarnet, también pueden combinarse.<sup>7</sup>

### **Características clínicas**

Los síntomas, que evolucionan durante varios días son en la mayoría de los casos iguales a cualquier encefalitis aguda, inician con fiebre, cefalea, convulsiones, confusión, estupor y coma. A pesar de que las crisis convulsivas son comunes al inicio de la enfermedad, es raro el estado epiléptico.<sup>8</sup> Estas manifestaciones están predichas por síntomas y hallazgos que revelan la predilección del virus por las porciones inferomediales de los lóbulos frontales y temporales. La evolución de la encefalitis se manifiesta con alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, crisis del lóbulo temporal, cambio de personalidad, conducta extraña, psicótica o delirio, afasia y hemiparesia;<sup>9</sup> también puede reconocerse una afección de la memoria que suele manifestarse posteriormente durante la etapa de convalecencia de la enfermedad o como secuela y como una característica adicional puede ocurrir tumefacción y hernia de uno o ambos lóbulos temporales a través del tentorio, lo que conduce a coma profundo y paro respiratorio durante los primeros días de la enfermedad.<sup>10</sup>

### **Patogenia.**

Es posible que la vía de entrada del virus al sistema nerviosos central (SNC) explique la localización de las lesiones en esta enfermedad. Lo anterior, sugiere que existen dos vías de entrada. En una primera vía, se considera que el virus latente en los ganglios trigeminales se reactiva e infecta la mucosa nasal y después las vías olfatorias. En una segunda vía, se piensa que la reactivación del virus en los ganglios trigeminales permite una propagación de la infección a lo largo de las fibras que inervan las leptomeninges de las fosas anterior y media, la falta de lesiones en los bulbos olfatorios en el 40% de las necropsias sugiere una infección por esta vía.<sup>11,12</sup>

### **Diagnóstico**

La encefalitis aguda por virus del herpes simple debe distinguirse de las otras encefalitis vírales como la leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst, el empiema subdural, el absceso cerebral, la trombosis venosa cerebral y la embolia séptica. Existen manifestaciones clínicas que pueden confundir el diagnóstico de encefalitis herpética, como es el caso del paciente que cursa con afasia al inicio de la enfermedad

que puede confundirse con un accidente vascular cerebral;<sup>13</sup> y cuando en el LCR se encuentra un gran número de eritrocitos que puede atribuirse a una hemorragia subaracnoidea espontánea.<sup>14</sup>

El estudio neurofisiológico que apoya el diagnóstico es el electroencefalograma (EEG) que puede presentar ondas agudas periódicas lateralizadas de alto voltaje en las regiones temporales y complejos de ondas lentas a intervalos regulares de 2-3 por segundo, lo que apoya el diagnóstico.<sup>15</sup> Con respecto a los estudios imagenológicos se cuenta con la tomografía de cráneo (TC) y la resonancia magnética (RM). La TC muestra hipodensidad en las áreas afectadas en 50 60% de los casos. La RM revela un incremento de la señal en las imágenes de secuencia T2 en la mayoría de los casos y las imágenes T1 evidencian áreas hipointensas con edema circundante, pero en ocasiones se presentan zonas hemorrágicas que ocupan las partes inferiores de los lóbulos frontales y temporales, estas lesiones pueden intensificarse con contraste o gadolinio, lo que indica anomalías corticales y piales de la barrera hematoencefálica.<sup>16</sup> Los estudios de laboratorio incluyen el análisis citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se encuentra a menudo presión de apertura elevada y casi siempre hay pleocitosis con límite entre 10 a 200 células por milímetro cúbico por lo general menos de 500, donde las células principalmente son linfocitos. Son pocos los casos donde se encuentran eritrocitos, a veces miles de ellos, y xantocromía lo que refleja la naturaleza hemorrágica de las lesiones cerebrales, pero más a menudo los eritrocitos son pocos o están ausentes. El contenido de las proteínas se incrementa en la mayor parte de los casos. Las concentraciones de glucosa en el LCR rara vez pueden reducirse a menos de 40 mg/100 ml, lo que crea confusión con la meningitis tuberculosa y micótica.<sup>17</sup>

Por otro lado, llama la atención como de forma inicial el LCR es normal durante los primeros días de la enfermedad en el 3 al 5% de los pacientes y se vuelve anormal cuando se examina por segunda vez, esto representa un problema cuando el cuadro clínico no es evidente por el tiempo de evolución.<sup>18</sup>

Por último las pruebas que analizan muestras biológicas (LCR y sangre) han tenido el inconveniente de ser muy poco sensibles, como el cultivo viral en el LCR, o de nula utilidad en el diagnóstico temprano de la enfermedad, como la determinación repetida del título de anticuerpos específicos (seroconversión). La detección del antígeno viral en el LCR mediante enzoinmunoanálisis no ha logrado ser una técnica de aplicación extendida, al no ser lo suficientemente sensible. Sin embargo, el análisis del LCR con la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite detectar

una secuencia de ADN del herpes virus común a los tipos 1 y 2, con sensibilidad mayor del 95% y especificidad casi del 100%.<sup>19,20</sup>

## **Patología**

Las lesiones adoptan la forma de una necrosis hemorrágica intensa de las porciones inferior y medial de los lóbulos temporales y de las partes medio orbitarias de los lóbulos frontales. La región de necrosis puede extenderse hacia arriba a lo largo de la circunvolución del cíngulo y en ocasiones hasta la ínsula o en las porciones laterales de los lóbulos temporales o en sentido caudal al cerebro medio, pero siempre contigua con áreas de necrosis del lóbulo temporal medio. Las lesiones del lóbulo temporal suelen ser bilaterales pero no simétricas, la distribución de las lesiones son tan características que se establece el diagnóstico por inspección a simple vista o por estudios de imágenes. Probablemente, los casos descritos en años previos como “encefalitis necrosante aguda” o “encefalitis de cuerpo de inclusión” fueron ejemplos de encefalitis por VHS. En las etapas agudas de la enfermedad se encuentran inclusiones eosinofílicas intranucleares en neuronas y células gliales, además de las anomalías microscópicas usuales y la necrosis hemorrágica.<sup>14</sup>

## **Tratamiento**

Hasta finales de 1970 no se contaba con un tratamiento específico para la encefalitis por herpes virus simple. El primer estudio multicéntrico que demostraron la eficacia del antiviral aciclovir fue publicado por Whitley et al,<sup>21</sup> en donde observaron la reducción en la mortalidad y morbilidad de la encefalitis por VHS, a partir de esta publicación los servicios de asistencia médica inician el tratamiento con este antiviral mientras se llevan a cabo las pruebas confirmatorias. El aciclovir se administra por vía intravenosa a una dosis de 30 mg/kg día y se continúa durante 10 a 14 días a fin de prevenir recidiva, debido al riesgo/beneficio del fármaco se administra bajo cualquier sospecha y de forma concomitante con antibióticos si hay sospecha de infección bacteriana, y su administración puede interrumpirse si los datos clínicos o de laboratorio señalan la posibilidad de otro diagnóstico.<sup>22</sup> El buen pronóstico del paciente depende en gran medida de su edad, siendo más favorable en adultos jóvenes que en niños o adultos mayores; por otro lado, la pérdida de conocimiento con o sin tratamiento es indicativo de un mal pronóstico; la supervivencia es mayor del 90% si la terapia comienza dentro de los cuatro días siguientes al inicio de la enfermedad en individuos despiertos; si el tratamiento

se administra independientemente que sea de forma oportuna o no, se observa una valoración normal 38% de los casos, en tanto que el 53% había muerto o su incapacidad era grave después de 2 años de seguimiento.

Los efectos adversos más comunes son la irritación local en las venas (flebitis) dónde se efectúa la administración, una elevación discreta de las enzimas hepáticas, o el trastorno transitorio de la función renal; muy pocos pacientes experimentan náusea, vómito, temblor o una encefalopatía difícil de distinguir de la propia encefalitis.

Cada vez se reconoce más el problema de las recidivas después del tratamiento con aciclovir, una posible causa es la respuesta inflamatoria de mediación inmunitaria, pero indudablemente la principal causa en adultos es el tratamiento con una dosis muy baja o por un periodo muy breve.<sup>22</sup>

Por último, de forma complementaria se debe considerar el tratamiento particular de las complicaciones por edema cerebral, convulsiones, etc.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La encefalitis por virus herpes simple es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas, con una alta mortalidad y morbilidad. A pesar de lo importante de la identificación de esta infección, el Servicio de Neurología no cuenta con un diagnóstico molecular para la identificación del HVS para diferenciarlo de otras causas etiológicas y por lo tanto no se cambia a un tratamiento más efectivo o a la posibilidad de otro diagnóstico. Los pacientes que ingresan al servicio con sospecha de encefalitis, en muchos de los casos la sintomatología clínica y los estudios de imagenología y laboratorio son insuficientes para identificar el tipo de VHS y su presencia en el SNC del paciente. Por lo anterior, es común que administren los tratamientos de forma empírica no exentos de efectos adversos. El presente trabajo pretende utilizar técnicas moleculares para la detección del tipo de VHS y/o su proteína para aplicar un tratamiento más dirigido.

La identificación temprana de estos casos permitirá establecer un tratamiento oportuno de forma temprana y así disminuir de forma significativa el riesgo de secuelas neurológicas en estos pacientes y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura.

Por último una revisión clínica de esta patología es necesaria porque hay pocos estudios de series clínicas en México que refieren al manejo del paciente con VHS, y las existentes no presentan las prácticas actuales de diagnóstico y tratamiento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿La encefalitis herpética por VHS 1, 2 y 6 presenta la misma evolución clínica que otras encefalitis virales?



## **OBJETIVOS**

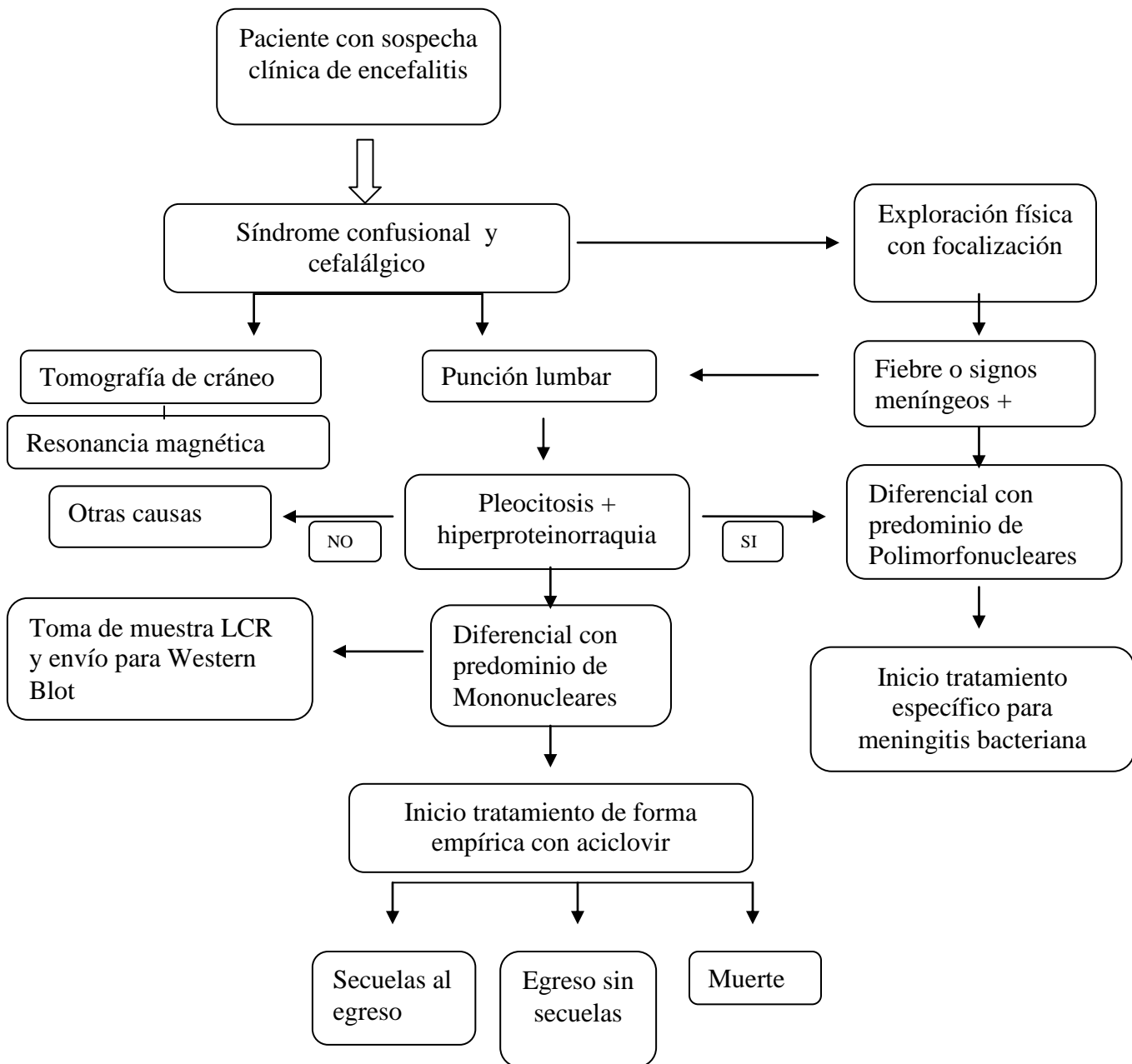
### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Describir las principales manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes virus 1, 2 y 6 detectados por Western Blot.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluación neurológica del paciente con sospecha de encefalitis herpética e Identificación del tipo VHS por Western blot en líquido céfalo-raquídeo.
- Evaluar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.
- Identificación de posibles secuelas neurológicas en correlación al periodo de latencia del tratamiento específico
- Medir la concordancia entre la información obtenida por diferentes estrategias de apoyo diagnóstico
- Comparar nuestros resultados con aquellos reportados en la literatura.

## DISEÑO EXPERIMENTAL



## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio serie de casos, descriptivo de pacientes adultos con encefalitis por herpes virus confirmada por Western Blot.

### POBLACIÓN OBJETIVO Y LUGAR DEL ESTUDIO

Pacientes adultos con sospecha de encefalitis viral que fueron valorados en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de marzo de 2010 a marzo de 2012.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes referidos al Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, CMN Siglo XXI, IMSS. Valorados por Neurología
- 2) Mayores de 18 años.
- 3) Ambos géneros.
- 4) Sospecha clínica de encefalitis viral
- 5) Estudios de análisis de LCR, imagen, neurofisiológicos que apoyen al diagnóstico.
- 6) Firma de consentimiento informado para procedimientos médicos anexa en el expediente clínico.

#### Criterios de exclusión:

- 1) Que por estudios complementarios se excluya causa viral u otra etiología asociada a síndrome confusional o cefalálgico
- 2) Todos aquellos que no acepten ingreso hospitalario o no firmen consentimiento informado

## VARIABLES

### a) Variables demográficas

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categoría
Sexo	Conciencia de pertenecer a un sexo u otro, es decir, ser varón o mujer.	En base a la historia clínica.	Discontinua	Numérica
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	En base a la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica

### b) Variables clínicas y neurodiagnóstico por LCR e imagen

Nombre la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categoría
Cuadro clínico	Conjunto de características clínicas que presenta el paciente a su ingreso en el servicio de admisión continua	De acuerdo a lo referido por el paciente / familiares y a los signos encontrados en la exploración física al ingreso	Cualitativa	Nominal
Diagnostico por LCR	De acuerdo al resultado de estudio citológico y citoquímico de LCR Confirmación por Western Blot	De acuerdo a la interpretación del laboratorista químico.	Cuantitativa	Continua
Diagnostico por imagen	Es el conjunto de técnicas y procesos	De acuerdo a la interpretación del	Cualitativa	Ordinal

	usados para crear imágenes del cuerpo humano, o partes de él, con propósitos clínicos.	neuroradiólogo		
Diagnostico por EEG	Exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad eléctrica cerebral	De acuerdo a la interpretación del neurofisiólogo	Cualitativa	Ordinal
Latencia para inicio de tratamiento	Medida del tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de tratamiento con aciclovir	Cuando el clínico inicia tratamiento específico	Cuantitativa	Discreta
Secuelas al egreso	Es el déficit neurológico (cognitivo, motor, etc) como consecuencia de la enfermedad.	De acuerdo a la interpretación del clínico y aplicación de la escala de discapacidad de Karnofsky ANEXO 3.	Cuantitativa	Discreta

c) Descripción metodológica

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional
Encefalitis por herpes virus	Forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas.	<u>Clínicamente</u> pacientes con sospecha de encefalitis herpética con cefalea y síndrome confusional <u>LCR</u> pleocitosis con predominio de mononucleares <u>Imagen</u> <u>TC</u> muestra hipodensidad en las áreas

		afectadas <u>RM</u> incremento de la señal en las imágenes de secuencia T2 y las imágenes T1 evidencian áreas hipointensas con edema circundante <u>EEG</u> que puede presentar ondas agudas periódicas lateralizadas de alto voltaje en las regiones temporales y complejos de ondas lentas a intervalos regulares de 2-3 por segundo
Tratamiento específico	Es el tratamiento con aciclovir	Intravenoso 10mg / kg cada 8 hrs por 10 días

e) Instrumento y escala de medición de las variables

Nombre de la variable	Instrumento de medición o técnica de laboratorio	Escala de medición
Virus herpes	Western Blot	Cuantitativa

f) Definiciones

1. Western blot: Es la identificación de proteínas que fueron separadas por electroforesis, transferidas a un soporte sólido donde son identificadas por un anticuerpo y reaccionan con otra molécula marcada.

### DISEÑO MUESTRAL

- a) Muestreo consecutivo dentro del periodo establecido
- b) Calculo del tamaño de la muestra

La información acerca de la prevalencia de VHS tipos 1, 2 y 6 en el Hospital de Especialidades del CMN S XXI no es suficiente para calcular el tamaño de muestra, por lo que se propone calcularlo después de 2 años de reclutamiento en nuestra población con diagnóstico de encefalitis.

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- a) Todos los pacientes con sospecha de encefalitis viral que se presentaran al servicio de Admisión Continua del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI que cumplieran los criterios de inclusión para el estudio y que firmaran hoja de consentimiento informado. ANEXO 4.
- b) A su ingreso se realizó evaluación clínica y estudios de laboratorio y gabinete complementarios, se obtuvo muestra de LCR para análisis mediante prueba de Western Blot y se inicio terapia empírica con aciclovir.
- c) Evaluación clínica, método de análisis Western Blot, y tratamiento.

### Evaluación neurológica

Se realizará la evaluación neurológica por medio de un formato guía. (ANEXO 2)

Se realizarán los siguientes estudios neurológicos complementarios

- análisis de LCR
- tomografía de cráneo
- resonancia magnética de encéfalo
- electroencefalograma.

Se dará seguimiento posterior al egreso para evaluación clínica y de riesgo de secuelas neurológicas por un periodo de 6 meses.

### Estudio molecular

Identificación de proteínas por Western blot

El sobrenadante de la extracción de ADN se centrifugará a 18, 000g X 15 minutos. La pastilla se solubilizará por sonicación en tritón X-100 al 2%, amortiguador trisbarbital 70 mM, pH 8.6, NaN<sub>3</sub> 15 mM, floruro de fenil-metil-sulfonil 0.1 mM (PMSF) y 100 U/ml de aprotinina , enseguida se centrifugará por 15minutos a 18,000 g/15 min. El sobrenadante se colocará en dodecil-sulfato de sodio (SDS) (amortiguador Tris/Hcl, pH 7.2, 2.3% w/v SDS, 3% v/v glicerol) el cual deberá contener 5% β-mercaptanol y se correrá en un gel de poliacrilamida con un estándar molecular de bajo rango.

Las proteínas que se separarán en el gel se transferirán a una membrana de difloruro de polivinilo. Las uniones no específicas se bloquearán incubando con albumina bovina al 0.1% diluida en amortiguador Tris 50 mM, pH 10.2, NaCl 350 mM, PSMF 0.2mM. Después se lavará la membrana en este mismo amortiguador sin albúmina, se

incubará toda la noche con el anticuerpo correspondiente anti-VHS tipos 6, 1 y 2 diluido 1:2000 a 1:5000, y se utilizará un anticuerpo secundario contra la especie correspondiente a cada anticuerpo marcado con peroxidasa en una dilución 1:10000. Después se lavará, las membranas serán incubadas con la solución de tinción (amortiguador de etanolamina 0.1M, pH 9.6, Metanol, 0.5 % acetona t 0.15 mM de 3',3'-diaminobenzidina, 33 µl de peróxido).

### Tratamiento

Aciclovir intravenoso 10mg/kg cada 8 hrs por 10 días.

- d) Durante su estancia hospitalaria se continuó con vigilancia y evaluaciones del estado neurológico, se realizaron estudios complementarios mediante resonancia magnética y electroencefalograma, se trataron las complicaciones asociadas y se completo tratamiento antiviral, se evaluaron las secuelas neurológicas a su egreso y se mantuvo seguimiento 6 meses por consulta externa.

### BIOSEGURIDAD

El laboratorio cuenta con el material, equipo y logística necesarios para el manejo de agentes biológicos, tóxicos y corrosivos que se utilizarán en los procesos de obtención de muestras biológicas, extracción de ADN, eliminación. El deshecho de muestras de material biológico se realizara de acuerdo a lo estipulado en la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 de manejo de residuos biológicos infecciosos.



## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Los casos se analizarán mediante una ficha estructurada de registro de datos demográficos, manifestaciones clínicas, resultados de diagnóstico de apoyo incluyendo características del estudio del LCR, neuroimagen y estudios de neurofisiología (EEG), inicio del tratamiento y respuesta clínica al mismo.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) por medio de medidas (estimadores), gráficos y tablas en las que se puedan apreciar claramente el comportamiento y las tendencias de la información recopilada.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. A todos los pacientes se les dará información verbal y escrita suficiente para su consentimiento en la participación del estudio. En caso de que no acepte ingresar, esto no repercutirá en su atención habitual. Al final del instructivo se anexa la hoja de consentimiento informado. ANEXO 4

## RESULTADOS

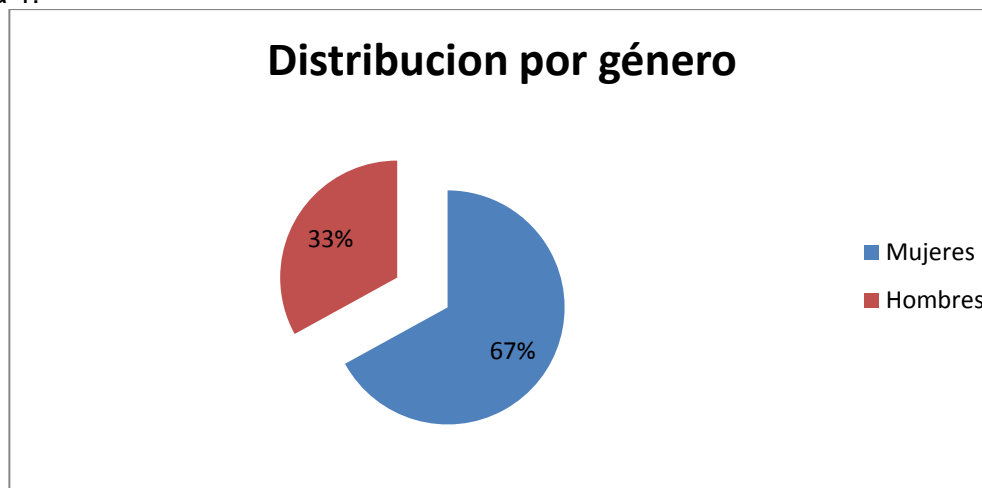
Características demográficas de los pacientes, distribución etaria y anual de los casos:

Un total de 12 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 8 fueron mujeres y 4 hombres que correspondieron al 67% y 33% respectivamente con un predominio de pacientes del sexo femenino. Ver tabla 1 y grafico 1

Tabla 1. Distribución por género

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	4	30.8	33.3	33.3
Mujeres	8	61.5	66.7	100.0
total	12	92.3	100.0	

Grafica 1.



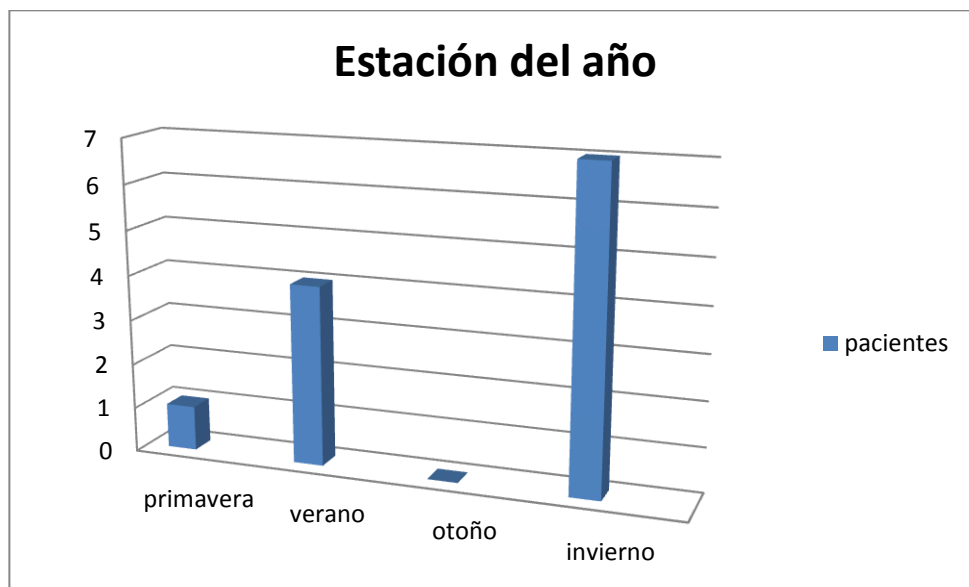
La edad de los pacientes que se incluyeron en el estudio va desde los 17 hasta los 79 años, con un promedio de 41 años. La mayoría de los pacientes fueron mayores de 30 años (83.3%).

La mayor incidencia de los casos se presentaron durante el verano 7 / 12 (mas de la mitad de los pacientes) y un segundo pico durante invierno no se reportaron eventos durante el otoño y solamente 1 en primavera. Tabla y grafico 2. Se presentaron 5 casos en el primer año y 7 casos en el segundo.

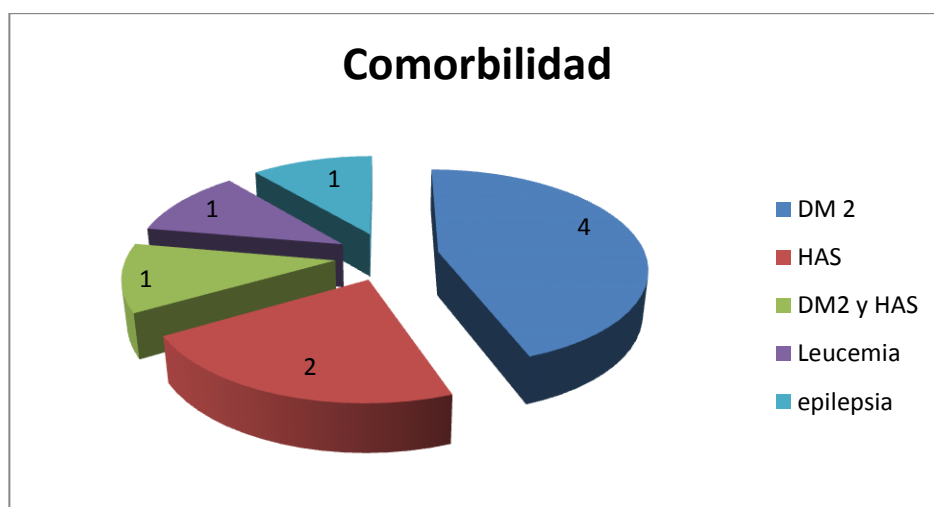
Tabla 2. Distribución estacional

		<b>Estación del año</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Primavera	1	7.7	8.3	8.3
	Verano	7	53.8	58.3	66.7
	Invierno	4	30.8	33.3	100.0
	Total	12	92.3	100.0	
Total		13	100.0		

Grafica 2. Distribución estacional



El 58% de los pacientes tenían comorbilidades al momento del ingreso de los cuales 2 pacientes eran Diabéticos y 2 pacientes hipertensos, 1 paciente era portador de diabetes e hipertensión, 1 paciente tenía antecedente de leucemia y otro de epilepsia.



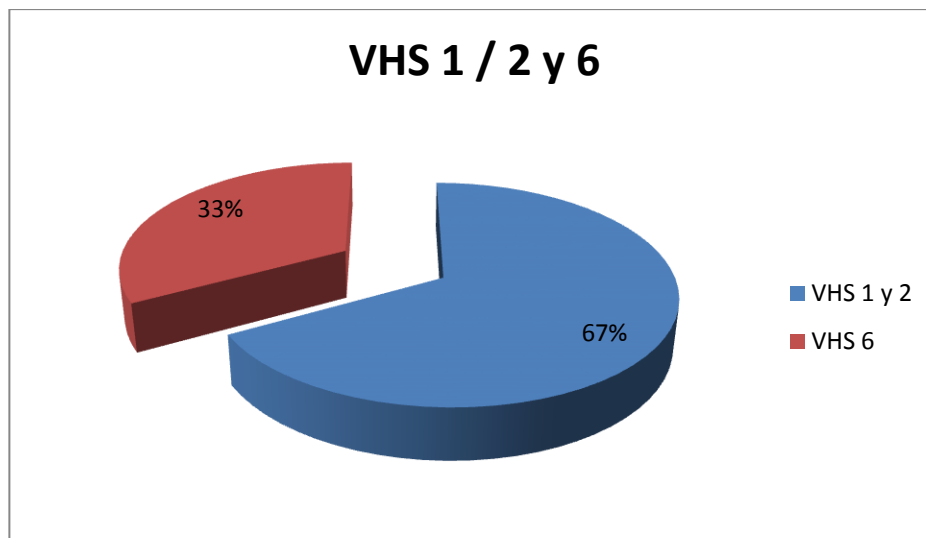
De los 12 pacientes 8 pacientes fueron positivos para VHS tipo 1 y 2 mientras que 4 pacientes fueron positivos para VHS tipo 6, con un porcentaje del 67 y 33 % respectivamente. Tabla 3 y Grafico 3

Tabla 3. Herpes virus tipo 1,2 y 6

**VHS 1/2 y 6**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1 / 2	8	61.5	66.7	66.7
	6	4	30.8	33.3	100.0
	Total	12	92.3	100.0	
Perdidos	Sistema	1	7.7		
Total		13	100.0		

Grafico 3. Virus herpes simple



Manifestaciones clínicas y evaluación neurológica inicial:

La duración de los síntomas antes del ingreso vario desde 1 a 26 días con una media de 9.4 días. Ver tabla 4.

Tabla 4. Duración en días de los síntomas antes del ingreso.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	1	7.7	8.3	8.3
	2.00	1	7.7	8.3	16.7
	4.00	2	15.4	16.7	33.3
	7.00	3	23.1	25.0	58.3
	9.00	1	7.7	8.3	66.7
	11.00	1	7.7	8.3	75.0
	14.00	1	7.7	8.3	83.3
	21.00	1	7.7	8.3	91.7
	26.00	1	7.7	8.3	100.0
	Total	12	92.3	100.0	
Perdidos	Sistema	1	7.7		
Total		13	100.0		

De todos los pacientes con encefalitis herpética el 33% de ellos contaba con el antecedente de infección de vías respiratorias superiores asociada a fiebre previa al inicio de los síntomas, solamente 1 paciente al ingreso presento lesiones dérmicas por varicela que fueron confirmadas mediante test de tzanck, no hubo pacientes con infección herpética activa bucal o genital concomitante. Ver tabla 5.

Tabla 5. Infección respiratoria y fiebre antes del inicio de los síntomas.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Afebril	8	61.5	66.7	66.7
	IVRs y fiebre	4	30.8	33.3	100.0
	Total	12	92.3	100.0	
Perdidos	Sistema	1	7.7		
Total		13	100.0		

Las principales manifestaciones clínicas correspondieron cefalea y síndrome confusional que se presentaron en 10/12 pacientes y que corresponden a un 83%.

Previo o al ingreso la mitad de los pacientes presentaron crisis epilépticas, en 3 pacientes las crisis fueron parciales (2 simples y 1 compleja), 1 paciente presentó crisis de inicio parcial con generalización secundaria, 2 pacientes presentaron crisis generalizadas de tipo tónico clónicas. 1 paciente evolucionó a estatus epiléptico.

Otros síntomas frecuentes incluyeron alteraciones en la emisión del lenguaje por afasia y disartria en el 16% de los pacientes, vértigo y lateralización de la marcha en el 16%, 1 paciente presentó monoparesia de Todd y otra hemiparesia faciocorporal con afasia motora, 1 paciente más presentó amaurosis. Ver tabla 6 y gráfico 4.

Tabla 6.

<b>Distribución de diferentes parámetros clínicos en pacientes con encefalitis herpética</b>			
<b>Características clínicas</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Frecuencia o valor promedio</b>	<b>Rango o porcentaje</b>
	Infección de vías respiratorias y fiebre	4 / 12	33%
	Infección herpética activa	1 / 12	8%
	Cefalea	10 / 12	83%
	Confusión	10 / 12	83%
	Crisis epilépticas	6 / 12	50%
	Vértigo y lateralización de la marcha	2 / 12	16%
	Alteraciones del lenguaje	2 / 12	16%
	Hemiparesia y monoparesia	2 / 12	16%
	Amaurosis	1 / 12	8%

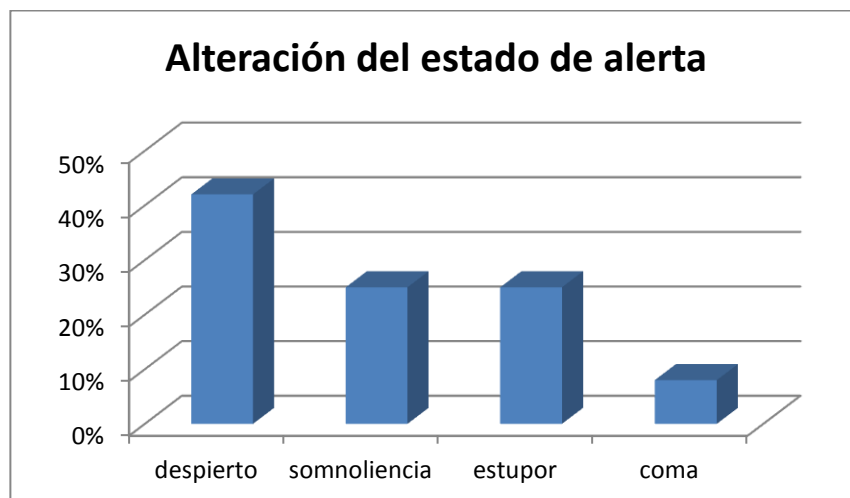


Grafico 4.



En la evaluación neurológica inicial se encontró que el 42% de los pacientes se encontraban con estado de alerta de despierto, presentaron alteración de estado de alerta en el 58% de los pacientes, de ellos el 25% tenían somnolencia, el 25% estupor y solo el 8.3% ingreso en estado de coma. A pesar que la mayoría de los pacientes se encontraban con estado de alerta de despierto 83% de ellos presentaban alteración de las funciones cognitivas principalmente en la atención y calculo. Ver gráfico 5.

Grafico 5.

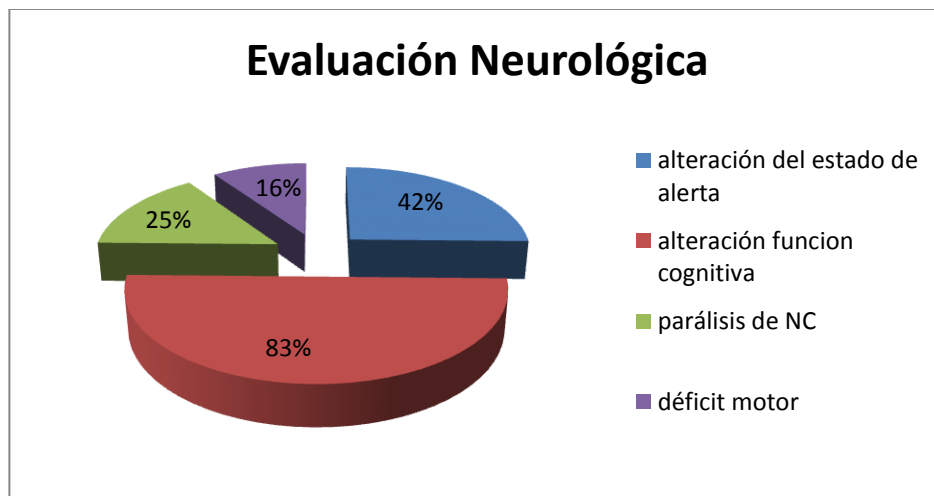


Con respecto a la evaluación de los nervios craneales (NC) presentaron compromiso el 25% de los pacientes los nervios craneales afectados fueron los oculomotores (NC II, IV,VI) y el facial (NC VII). 1 paciente se presento al ingreso con datos francos de focalización a expensas de afasia y hemiparesia que inicialmente sugirieron enfermedad vascular cerebral aguda. Ver tabla 7 y grafico 6.

Tabla 7.

<b>Distribución de diferentes parámetros clínicos en pacientes con encefalitis herpética</b>			
<b>Evaluación Neurológica</b>	<b>Características</b>	<b>Frecuencia o valor promedio</b>	<b>Rango o porcentaje</b>
	Alteración del estado de alerta	5 / 12	42%
	Alteración de las funciones cognitivas	10 / 12	83%
	Parálisis de nervios craneales	3 / 12	25%
	Déficit motor	2 / 12	16%

Grafico 5.



## Análisis de LCR

Las alteraciones de LCR correspondieron a pleocitosis (valor promedio de 110 mm<sup>3</sup>) con predominio de mononucleares, e hiperproteíorraquia (valor promedio de 24 mg/dl), la glucosa se mantuvo dentro de parámetros adecuados con respecto a la glucosa central (>45 mg/dl), la mayoría de los pacientes presentaron líquido cefalorraquídeo de aspecto claro, solamente 2 pacientes tenían líquido turbio. Ver tabla 8. Otros parámetros de laboratorio se muestran en la tabla 9.

Tabla 8.

<b>Valores de LCR en pacientes con encefalitis herpética</b>			
Características de LCR	Parámetro	Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje
	Células	7-500	110
	% Mononucleares	60-80%	70%
	Proteínas mg/dl	38-322 mg/dl	124.4
	Eritrocitos mm <sup>3</sup>	0-1205 mm <sup>3</sup>	169.2
	Glucosa mg/dl	45-196 mg/dl	80.5

Tabla 9.

<b>Distribución de diferentes parámetros de laboratorio en pacientes con encefalitis herpética</b>			
Laboratorios	Parámetro	Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje
	Hemoglobina	8.6-17.3	14.5
	Leucocitos	7.3-26.2	15.3
	Diferencial PMN% (*)	59.8-90.1	72.4
	Diferencial MN % (*)	.90-27.50	15.9417
	Plaquetas	68.00-409.00	246.50
	Glucosa	78-368	170
	Urea	7-118	37.8
	Creatinina	.4-1.8	.78

(\*) MN mononucleares PMN polimorfonucleares

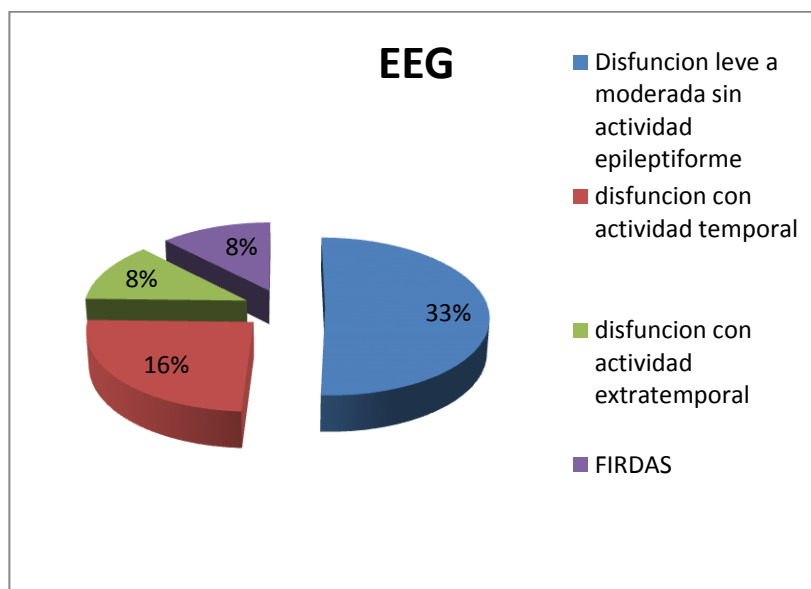
Estudio neurodiagnóstico.

A todos los pacientes se les realizo electroencefalograma (EEG) mostraron un resultado alterado 9 de 12 pacientes que corresponde al 75% de los casos, la mayoría presento disfunción generalizada de leve a moderada y se reporto actividad focal epileptiforme temporal y frontal en 3 de los casos (25%), 1 paciente reporto actividad frontal delta rítmica intermitente (FRIDAS). Ver tabla 8 Grafico 6.

Tabla 8.

<b>Alteraciones electroencefalográficas de en pacientes con encefalitis herpética</b>			
Electroencefalograma		Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje
	Disfunción leve a moderada sin actividad epileptiforme	4 /12	33%
	Disfunción + actividad focal temporal	1 /12	8%
	Disfunción + actividad focal extratemporal	2 /12	16%
	FIRDAS	1 /12	8%

Grafico 6.



El estudio de imagen por tomografía de cráneo (TC) realizada al momento del ingreso mostro alteraciones en la mitad de los casos, los principales hallazgos fueron lesiones hipodensas temporales bilaterales en 3 pacientes, 1 pacientes presento dilatación del sistema ventricular con hidrocefalia y en 1 caso lesiones hipodensas multifocales. Ver tabla 9.

El estudio de imagen por resonancia magnética (RM) todos los pacientes mostraron compromiso temporal, 1 paciente tuvo compromiso multifocal y otro mostro datos de hidrocefalia. Solo a 1 paciente no se le realizo el estudio por su estado de gravedad. En el 90% de los casos el estudio se efectuó en la primer semana después de su ingreso hospitalario. Ver tabla 9.

Tabla 9.

<b>Alteraciones por estudio de neuroimagen de en pacientes con encefalitis herpética</b>			
Tomografía de cráneo		Frecuencia o valor promedio	Rango o porcentaje
	Hipodensidad temporal bilateral	3 / 12	25%
	Lesión extratemporal multifocal	1 / 12	8%
	Dilatación de sistema ventricular	1 / 12	8%
Resonancia magnética	Lesión temporal bilateral	10 / 12	75%
	Lesión extratemporal multifocal	1 / 12	8%
	Lesión temporal con dilatación de sistema ventricular	1 / 12	8%

## Tratamiento, evolución clínica y secuelas neurológicas.

Todos los pacientes de la serie fueron tratados con aciclovir endovenoso calculado a 10mg/kg hasta completar 10 días, solo 1 paciente positivo a VHS 6 cambio a ganciclovir por falta de respuesta a tratamiento. La latencia para el inicio de tratamiento en días vario de 0 a 26 días con un promedio de 9 días.

La mayoría de los pacientes presento adecuada evolución neurológica y al momento del egreso la mayoría no presentaba secuelas a excepción de 1 paciente con epilepsia y 1 paciente con deterioro cognitivo dichas secuelas persistieron a los 6 meses de evolución, de los 11 sobrevivientes 10 de ellos (90%) tenia una escala de Karnofsky mayor del 90%. Solo 1 paciente falleció por sepsis y falla orgánica múltiple, dicho paciente al momento del ingreso mostro infección herpética activa por varicela.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las encefalitis herpéticas comparten una serie de aspectos en común que hacen necesario su conocimiento. De acuerdo a lo reportado en la literatura son encefalitis esporádicas, sin embargo en el presente estudio se encontró un comportamiento bimodal de presentación; mas de la mitad durante el verano y un segundo pico durante el invierno. También hubo un predominio de pacientes del sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis herpética son inespecíficas, pero reflejan la predilección del virus por las porciones inferomediales de los lóbulos frontales y temporales que los diferencia de otras encefalitis virales. Las principales manifestaciones en nuestra serie de casos fueron cefalea y síndrome confusional en mas de la mitad de los casos, y crisis epilépticas en la mitad de los casos, otras manifestaciones fueron déficit del lenguaje o motor, vértigo. Fue infrecuente la asociación con infección herpética activa, que se presento solo en 1 caso como varicela el cual falleció. La mayoría de los casos correspondió a VHS tipo 1 y 2 y en menor porcentaje a VHS tipo 6.

El diagnostico diferencial de la encefalitis herpética es amplio, es importante la distinción con diversos estados encefalopaticos con encefalitis en la cual es mas frecuente encontrar asociación con fiebre, cefalea, focalidad neurológica, crisis epilépticas y los hallazgos patológicos en LCR, neuroimagen y neurofisiología diferencian ambas patologías. También es importante diferenciar la encefalitis herpética de otras causas infecciosas o postinfecciosas tales como virus varicela zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr, adenovirus, influenza A, parotiditis, enterovirus, por lo general una serie de elementos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio permiten este diagnóstico diferencial.

Las características del LCR son similares a lo reportado en la literatura con pleocitosis con predominio de mononucleares e hiperproteíorraquia, sin embargo el LCR de características citológicas y citoquímicas normales no excluyeron el diagnostico, sobre todo de forma inicial en las primeras 48 hrs horas de evolución. Aunque inespecífico, cifras superiores a 50 células/mm<sup>3</sup> están significativamente asociadas a una encefalitis herpética.

La configuración imagenológica es bastante típica; compromiso temporal y frontal bilateral que correlaciona con los hallazgos patológicos de la enfermedad, en pacientes

que cursaban con enfermedad con mas días de evolución se encontró asociación con otras complicaciones como dilatación ventricular.

Las alteraciones sugerentes en un EEG corresponden a la lentitud del ritmo temporal o actividad epileptiforme o aparición de PLEDS. La mayoría de nuestros paciente presentaron disfunción de leve a moderada asociada o no a actividad epileptiforme focal temporal o frontal.

Todos los pacientes fueron tratados con aciclovir, sin embargo el periodo de latencia desde el inicio de los síntomas fue 9 días, lo cual aumenta el riesgo de morbimortalidad.

En nuestra serie se reporto 1 muerte relacionada a complicaciones sistémicas por la infección, este paciente al ingreso fue el único que presento infección herpética activa por varicela. Las principales secuelas neurológicas al egreso fueron deterioro cognitivo leve y epilepsia, porcentaje menor a lo reportado en la literatura, con riesgo de secuelas del 50%. Los pacientes que tuvieron secuelas también hubo una correlación con la latencia para el inicio del tratamiento mayor a 10 días.

Por último se confirma que un diagnóstico temprano de encefalitis por HSV es importante para su tratamiento oportuno y mejor respuesta. Los pacientes positivos a herpes virus 1/2 y 6 muestran un diagnóstico de encefalitis temprana por lo que es importante canalizarlos al laboratorio para su tratamiento oportuno y mejor respuesta.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stahl JP, Mailles A et al. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Med Mal Infect* 2011; 41: 453-64
2. Egdell R, Egdell D et al. Herpes simplex virus encephalitis. *BMJ* 2012; 13: 344-363.
3. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11: 65-76.
4. Hahn K, Schildmann EK et al. Cognitive impairment after acute encephalitis: an ERP study. *Int J Neurosci* 2012; 10: 120-134.
5. Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K et al. High incidence of human herpes virus 6 associated encephalitis/mielitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1596-1602.
6. Yao K, Somayeh H, Espinoza A. Detection of human herpes virus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurology* 2009; 65: 257-267.
7. Agut H. Acute human herpes virus 6 infections: when and how to treat. *Pathol Biol* 2011; 59 108-112.
8. Sellner J, Trinkka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *Journal Neurology* 2012; 22: 98-115.
9. Amlie-Lefond C, Jubelt B. Neurologic manifestation of herpes virus infections. *Current Neurology. Neuroscience* 2009; 9: 430-434.
10. Berger JR, Houff S. Neurological Complications of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *Arch Neurology* 2008; 65: 112-122.

11. Smith G. Herpesvirus Transport to the Nervous System and Back Again. *Annual Reviews Microbiology* 2012; 66: 15-37.
12. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurology* 2007; 11: 1015-1028.
13. Khan O, Ramsay A. Herpes encephalitis presenting as mild aphasia: Case report. *BMC Fam Pract.* 2006; 7: 22-24.
14. Ropper Allan H, Brown Robert H. Adams & Victor's. *Principles of Neurology.* 2011. Mc Graw Hill. 9 ed.
15. Lai CW, Gragasin ME. Electroencephalography en herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiology* 1998; 5: 87-103.
16. Sureka J, Jakkani RK. Clinico-radiological spectrum of bilateral temporal lobe hyperintensity: a retrospective review. *Br J Radiology* 2012; 3: 211-218.
17. Kamei S et al. Infection of herpes simplex virus-clinical diagnosis and treatment for herpes virus encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 2011; 51: 1040-1043.
18. Santos E, Moraleio L et al. Herpes simplex encephalitis with a normal cerebrospinal fluid. *Med Clin* 2004; 13: 357-358.
19. Bergstrom T, Trybala E. Antigenic differences between HSV-1 and HSV-2 glycoproteins and thier importance for type-specefic serology. *Intervirology* 1996; 3: 176-184.
20. Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. *Herpes* 2004; 11: 105-111.
21. Whitley RJ. The frustrations of treating herpes simplex virus infections of the central nervous system. *JAMA* 1988; 259: 1067-1087

22. Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection. Cochrane Database System 2009; 3: 1-34.

## ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDADES 2010-2012</b>		<b>Inicio</b>	<b>6 meses</b>	<b>1 año</b>	<b>2 años</b>
Inclusión de pacientes		x	x	x	x
Evaluación neurológica.		x	x		
Tratamiento		x			
<b>LCR</b>	Western blot	x			
Seguimiento clínico		x	x		
Escritura del artículo					x
Escritura y presentación de tesis		x	x	x	x

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**HE BERNARDO SEPULVEDA CMN SXXI**

**REPORTE DE CASO CON SOSPECHA DE ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS.**

FOLIO:

FECHA:

NOMBRE: \_\_\_\_\_

AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: M (1) F (2)

OCUPACION: \_\_\_\_\_

ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_

DOMICILIO: \_\_\_\_\_

TEL:( ) \_\_\_\_\_ CIUDAD: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO: \_\_\_\_\_

LATERALIDAD MANUAL: \_\_\_\_\_

**Antecedentes.**

ANTECEDENTE HEREDO FAMILIARES NEUROLOGICOS: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

QUIRÚRGICOS: \_\_\_\_\_

TRAUMATICOS: \_\_\_\_\_

TRANSFUSIONALES: \_\_\_\_\_

ALERGICOS: \_\_\_\_\_

TOXICOMANÍAS: \_\_\_\_\_

CRÓNICO DEGENERATIVOS: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTOS: \_\_\_\_\_

**Padecimiento actual:**

\_\_\_\_\_

**Manifestaciones clínicas.**

a) Fiebre SI: \_\_\_ NO: \_\_\_

b) Tuvo infecciones previas: SI: \_\_\_ NO: \_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

c) Tiene cefalea SI: \_\_\_ NO: \_\_\_

Características: \_\_\_\_\_

d) Alteraciones del estado de conciencia: SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

e) Focalización: SÍ \_\_\_ NO \_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

f) Herpes oral o genital: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

g) Convulsiones: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Tipo de crisis convulsivas:

Generalizadas ( ) Parciales ( )

Describe: \_\_\_\_\_

h) Duración de los síntomas previo a ingreso en días: \_\_\_\_\_

i) Alteraciones psiquiátricas: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Cuáles \_\_\_\_\_

j) Síndrome meníngeo. (Rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky). SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

f) Hipertensión endocraneana SI ( ) NO ( )

### Exploración Neurológica

a) **Alteraciones en Funciones mentales superiores** SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

Estado de alerta:

Orientación:

Atención:

Memoria:

Lenguaje:

Juicio:

Cálculo:

Abstracción:

Gnosias:

Praxias:

b) **Alteración de Nervios Craneales:** SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

I par  II par  III par  IV par  V par  VI par  VII par  VIII par  IX par   
X par  XI par  XII par

c) **Escala de Fuerza**  
I II III IV V

d) **Sensibilidad.** Normal. (1) Disminuida. (2) Aumentada. (3)

Localización. \_\_\_\_\_

e) **Liberación piramidal**

Babinski (1)

Hoffman (2)

Tromner (3)

f) **Cerebelo**

Dismetrias (1)

Disdiadococinesia (2)

g) **Otros**

### Estudios de laboratorio.

#### Resultados.

VDRL. Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

TORCH. Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

VIH. Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

VH A,B,C Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

VSG. Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

Inmunológicos. Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

Perfil tiroideo. TSH: \_\_\_\_\_ T4: \_\_\_\_\_

BHC :

Resultado.- HB: \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_  
Segmentados \_\_\_\_\_% Linfocitos \_\_\_\_\_% Monocitos \_\_\_\_\_% Eosinófilos \_\_\_\_\_% Basófilos  
\_\_\_\_\_% Plaquetas \_\_\_\_\_

Química Sanguínea:

Glucosa: \_\_\_\_\_

Urea / creatinina: \_\_\_\_\_

**LCR**

Glucosa mg/dL \_\_\_\_\_

Proteína mg/dL \_\_\_\_\_

Eritrocitos 60 \_\_\_\_\_

Células \_\_\_\_\_

% mononucleares \_\_\_\_\_

% PMN \_\_\_\_\_

**Estudios Radiológicos o Gabinete:**

**Rx Tórax** Si : \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

Reporte: \_\_\_\_\_

**TAC:** SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

Reporte: \_\_\_\_\_

**RM:** SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

Reporte: \_\_\_\_\_

**EEG:** SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

Reporte: \_\_\_\_\_

**Tratamiento**

Tratamiento con aciclovir SI ( ) NO ( )

Latencia desde inicio cuadro: \_\_\_\_\_

Latencia desde ingreso: \_\_\_\_\_

Duración tratamiento: \_\_\_\_\_

**Evolución**

Duración hospitalización: \_\_\_\_\_

Muerte SI ( ) NO ( )

Con secuelas al alta SI ( ) NO ( )

Sin alteraciones SI ( ) NO ( )

Especifique: \_\_\_\_\_

### Anexo 3. ESCALA DE KARNOFSKY

Escala de KARNOFSKY

100	Normal. Sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados
30	Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte
10	Moribundo. Proceso en progresión rápida
Buen pronóstico en 5 años para resultados > 70%	



#### **Anexo 4. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

**Por medio de la presente, certifico que he sido informado ampliamente y a mi entera satisfacción por el (la) Dr(a) \_\_\_\_\_ del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.**

La encefalitis por herpesvirus simple es la forma más frecuente y grave de las encefalitis agudas. Tiene una mortalidad entre el 30 y 70%, en algunos casos con secuelas neurológicas graves. La encefalitis por herpes simple se presenta de manera esporádica durante todo el año, en individuos de todas las edades y todas partes del mundo. Hasta finales de 1970 no se contaba con un tratamiento específico para la encefalitis por herpes virus simple. Actualmente los servicios de asistencia médica inician el tratamiento antiviral mientras se llevan a cabo las pruebas confirmatorias específicas para cada caso. El aciclovir se administra por vía intravenosa a una dosis de 30 mg/kg día y se continúa durante 10 a 14 días a fin de prevenir recidiva, debido al riesgo/beneficio del fármaco se administra bajo cualquier sospecha o de forma concomitante con otros antivirales. Por esta razón se le invita a participar en este estudio titulado:

*“EVOLUCIÓN CLINICA EN PACIENTES CON ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS TIPO 1,2 Y 6 CONFIRMADA POR WESTERN BLOT EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO”*

Que será llevado a cabo en este hospital “Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI”, donde se le dará el tratamiento con aciclovir. Los riesgos que correrán los pacientes incluidos en este proyecto de investigación son los que cualquier paciente con el diagnóstico de encefalitis y que necesiten tratamiento con el consecuente riesgo de secuelas neurológicas o fallecimiento durante el ingreso, esto es independientemente de las pruebas diagnosticas moleculares complementarias aplicadas durante su estancia hospitalizaría a fin de determinar la etiología específica (virus herpes simple) de la infección viral.

En caso de estar de acuerdo en que mi familiar participe en el estudio: Autorizo a los médicos y equipo de investigación para incluirme en dicho proyecto”. El familiar o responsable del paciente tiene absoluta libertad de participar en este proyecto o negarse a hacerlo, sin que esto último haga que su atención médica sea diferente. El paciente (o sus familiares cuando sea el caso) tiene también la libertad de decidir retirarse del proyecto, aún después de recibir la atención medica y los procedimientos diagnósticos o terapéuticos aplicados. Todos los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales de este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del responsable legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del medico responsable

Lugar y  
fecha \_\_\_\_\_