



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“ENCEFALITIS HERPÉTICA EN ADULTOS: EXPERIENCIA EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos para la obtención
del título de especialidad en: Neurología Clínica

Alumno:

Dr. IRVING SALAS GUTIÉRREZ

Tutor:

DR. ISABEL R. REYES MELO

Médico adscrito al servicio de Neurología y Psiquiatría

MÉXICO, D.F. AGOSTO DEL 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.

Dr. Isael R. Reyes Melo

Tutor de Tesis

Dr. Irving Salas Gutiérrez

Alumno

“Para la mente, las apariencias son de cuatro tipos. Las cosas son lo que aparentan ser; o no son ni aparentan ser; o son y no lo aparentan; o no son aunque aparentan serlo. El cometido del hombre sabio es distinguir entre todos estos casos.”

-Epicteto, siglo II d.C.-

CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
IV.	JUSTIFICACIÓN	13
V.	OBJETIVOS	14
VI.	METODOLOGÍA	15
VII.	RESULTADOS	17
VIII.	DISCUSIÓN	23
IX.	CONCLUSIONES	25
X.	BIBLIOGRAFÍA	26

INTRODUCCIÓN

La encefalitis herpética (EH) cuyo agente etiológico son los virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) y virus herpes simple tipo 2 (VHS-2), es la causa más común de encefalitis viral esporádica con desenlace fatal (1). Corresponde con el 10% a 20% de los casos de encefalitis viral en estudios epidemiológicos de diversos países (1,2). Aunque se trata de una enfermedad infecciosa rara con una incidencia de 2 a 3 casos por millón (3), la encefalitis causada por virus herpes simple (VHS) es una emergencia médica neurológica que requiere de un diagnóstico y tratamiento tempranos con el fin de incrementar las probabilidades hacia un desenlace favorable (4).

La encefalitis herpética se presenta en todas las edades, en ambos sexos y sin una preferencia estacional. Sin embargo, hay una distribución bimodal con respecto a la edad, es más frecuente en niños y en ancianos. Cerca del 33% de los casos son menores de 20 años y el 50% son mayores de 50 años (5). En personas adultas sin compromiso de su sistema inmunitario, el 90% de las EH son debidas a infección por el VHS-1, y el 10% restante por el VHS-2. Siendo este último, el responsable del 80% de las infecciones en neonatos; y afecta también con mayor frecuencia a adultos con depresión de la inmunidad (3).

El cuadro clínico de un paciente con alteración del estado mental, cefalea, fiebre y datos de focalización neurológica, más específicamente de disfunción fronto-temporal (cambios de personalidad y de la conducta, fallas cognitivas) sugiere el diagnóstico. No obstante, estos datos clínicos no son patognomónicos, puesto que numerosas enfermedades del sistema nervioso central pueden simularlos. Los estudios de resonancia magnética (RM) y electroencefalograma (EEG) apoyan al diagnóstico al demostrar edema o hemorragia en el lóbulo temporal, o actividad eléctrica de puntas o punta-onda lenta, respectivamente. En la actualidad, el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de EH es la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHS en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Esta técnica ha desplazado a la invasiva y riesgosa biopsia cerebral (6).

El aciclovir administrado por vía intravenosa es el tratamiento de elección. Su empleo desde la década de los años ochenta ha disminuido la mortalidad de 70% a un 30%. Por ello, se requiere de una sospecha clínica alta, para realizar un diagnóstico expedito, o incluso iniciar el tratamiento antes de la confirmación por PCR, y de esta forma impactar en el pronóstico, que de otra manera resultaría en daño neurológico permanente o en la muerte del paciente (5).

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Generalidades de la encefalitis por virus herpes simple

En general, la encefalitis de cualquier etiología es una enfermedad relativamente rara, su importancia radica en el hecho de que entre más temprano se inicie el tratamiento, mejor será el pronóstico. Máxime, en el caso de la encefalitis por VHS, que es la encefalitis esporádica más diagnosticada en países occidentales industrializados. Allende de tener la mayor mortalidad, y de ser una de las pocas infecciones encefálicas virales, en las que se cuenta con un tratamiento específico que modifica los efectos devastadores de la enfermedad (1).

Los virus herpes simple tipo 1 y 2, son los principales agentes etiológicos de encefalitis no estacional (esporádica) del adulto, misma que tiene la mortalidad y morbilidad más elevada (1). Pertenecen a la familia *Herpesviridae* de virus de DNA de doble cadena, y comparten una homología genómica cercana al 70%. El nombre de herpes proviene del griego antiguo, significa reptar o arrastrarse. Las infecciones herpéticas fueron descritas por primera vez en los tiempos de Hipócrates; asimismo, los primeros reportes de herpes genital se realizaron durante el siglo XVIII, en la Francia de Luis XV, en prostitutas que se encontraban bajo supervisión médica (3).

Otros virus herpes de la familia *Herpesviridae* pueden causar encefalitis esporádica, incluyendo los virus *Varicella zoster*, *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus* y los virus herpes humanos 6 y 7, empero, son etiologías menos frecuentes y su virulencia es dependiente de ciertas circunstancias (1), (Tabla 1).

Virus de la familia <i>Herpesviridae</i>	Comentario
Virus herpes simple tipo 1	Causa más común de encefalitis esporádica fatal
Virus herpes simple tipo 2	Meningitis recurrente en el adulto y meningoencefalitis en inmunosupresión
Virus <i>Varicella zoster</i>	Cerebelitis post-infecciosa, encefalitis aguda en inmunosupresión, vasculitis y mielitis
Virus Epstein-Barr	Encefalitis en inmunosupresión
Cytomegalovirus	Encefalitis en inmunosupresión, retinitis y radiculitis
Virus herpes humanos 6 y 7	Convulsiones febriles en niños (roséola), encefalitis en inmunosupresión

Tabla 1. Familia *Herpesviridae*.

Epidemiología

La encefalitis por VHS tiene una incidencia anual de 1 caso por 250,000 a 500,000 habitantes y, corresponde con el 10% a 20% de los casos de encefalitis viral en estudios epidemiológicos de diversos países (1,2). Tiene una mortalidad de 70% sin tratamiento, la cual se ha disminuido a 30% desde los años ochenta del siglo pasado que se introdujo el aciclovir. No obstante, prevalece una proporción elevada de secuelas neurológicas graves a pesar del tratamiento (7). Estudios más recientes han reportado una mortalidad más baja de aproximadamente 11% (2). La infección se presenta en todas las edades, en ambos sexos y sin una preferencia estacional. Sin embargo, hay una distribución bimodal con respecto a la edad, es más frecuente en niños y en ancianos. Cerca del 33% de los casos son menores de 20 años y el 50% son mayores de 50 años, con un pico entre los 60 y 64 años (3,5).

El 90% de las encefalitis por VHS son debidas a infección por el VHS-1, sobre todo en adultos sanos, y el 10% restante por el VHS-2. Éste último es el responsable del 80% de las infecciones en neonatos y, afecta también con mayor frecuencia a adultos con depresión de la inmunidad (3). Aunque la encefalitis por virus herpes simple no parece ser más frecuente en personas inmunosuprimidas que en personas sanas. Por otro lado, el VHS-1 es el causante de la mayoría de los casos de herpes labial, y el VHS-2 del herpes genital, curiosamente estas dos patologías no son más frecuentes entre los pacientes con encefalitis por VHS cuando se comparan con controles (8).

Hallazgos patológicos

La infección por el VHS en el tejido cerebral produce cambios inflamatorios agudos, congestión y hemorragia, predominantemente en los lóbulos temporales y usualmente de forma asimétrica. Las áreas adyacentes del sistema límbico y regiones orbito-frontales también se involucran. Con el curso de la infección aparecen los cambios típicos de necrosis hemorrágica y licuefacción. A nivel microscópico, aunque solo se observan en el 50% de los pacientes, la presencia de cuerpos de inclusión intranuclear apoya el diagnóstico de infección viral. Estas inclusiones intranucleares (inclusiones tipo A de Cowdry) tienen una apariencia eosinófila homogénea, rodeadas por una zona clara sin tinción, más allá de la cual se observa un aro de cromatina marginada (6).

Patogénesis

La infección por el VHS se produce por vía mucosa o a través de una lesión en la piel. La infección primaria generalmente es asintomática y depende del estado inmunológico de la persona. Las rutas de entrada de cada VHS son diferentes; el VHS-2 es el principal agente etiológico del herpes genital, mientras que el VHS-1 se transmite durante la infancia por vía oral (9). La seropositividad para VHS-1 a nivel mundial es alrededor del 80-90% (10). Infección latente se define como la presencia del genoma del patógeno en el tejido del hospedero sin la producción de partículas con potencial de infección. Durante la latencia, el virus mantiene su capacidad de reactivarse, reiniciar la replicación y ocasionar una infección recurrente. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 establecen en su hospedero una infección latente, principalmente en el ganglio del nervio trigémino y los ganglios de las raíces dorsales (9). Hasta la fecha permanece la incógnita de si la encefalitis por el VHS es debida a una reactivación viral o a una infección primaria (3).

Son plausibles al menos 3 mecanismos para la entrada del VHS al sistema nervioso central (SNC) que conllevan a la producción de encefalitis:

1. Reactivación del genoma viral en su reservorio natural de infección latente (primordialmente el ganglio trigeminal), lo cual resulta en diseminación a través del axón del nervio trigémino hasta los lóbulos frontales y temporales, esto coincide con los hallazgos histopatológicos.
2. Reactivación *in situ* del virus latente dentro del tejido del mismo SNC.
3. Infección primaria del SNC, mediante diseminación hematogena o por contigüidad.

Ninguna de estas opciones son mutuamente excluyentes, y más de algún mecanismo puede ser responsable de la entrada del VHS al SNC para causar encefalitis (3,9).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de un paciente con encefalitis por VHS es inespecífico, muy similar a otros casos de encefalitis que se presentan con alteración del estado mental, cefalea, fiebre y datos de focalización neurológica (11,12). Datos más específicos de

EH incluyen síntomas prodrómicos de infección de vías respiratorias altas seguidos de signos neurológicos de disfunción de los lóbulos frontales y temporales: como cambios de la personalidad y la conducta que algunas veces imitan patologías psiquiátricas agudas, fallas cognitivas, principalmente de la memoria, y crisis epilépticas, sobre todo parciales complejas (9).

En el estudio clásico de evaluación clínica de pacientes con encefalitis por VHS confirmados con biopsia cerebral (Whitley *et al.*), reportaron un pródromo compatible con una infección de etiología viral caracterizado por malestar general, fiebre hasta en el 90% de los casos, cefalea en el 81%, náusea y vómito en otro 46%. Ulteriormente, el 71% desarrolló cambios progresivos de la conducta, 67% presentó datos de crisis epilépticas focales como alucinaciones olfatorias y periodos de alteración de la consciencia; otro 24% tenía problemas cognitivos de afección de la memoria. Los datos de focalización como hemiparesia, parálisis de nervios craneales y defectos visuales fueron manifestaciones menos frecuentes (13).

Diagnóstico

Cuando se sospecha de encefalitis herpética en un paciente con las manifestaciones clínicas aludidas, debe realizarse perentoriamente una punción lumbar (PL) para el análisis del líquido cefalorraquídeo. En los casos con focalización neurológica y alteración importante de la consciencia, es menester hacer un estudio de imagen de cerebro para descartar alguna contraindicación para la PL, ya sea por incremento de la presión intracraneal, efecto de masa, o datos de herniación cerebral inminente. La PL no debe postergarse, excepto en aquellos casos con contraindicación absoluta por estudio de imagen o clínica (diátesis hemorrágica) (1).

El estudio de imagen de elección es la RM de encéfalo, puede demostrar anomalías hasta en el 90% de los casos (5). La TC de cerebro es menos sensible y puede ser normal en la primera semana de la enfermedad (9). En la RM se encuentran alteraciones en las secuencias FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) y de forma más temprana en imágenes ponderadas en difusión (*DWI-diffusion weighted imaging*). Los hallazgos más frecuentes son incrementos de señal en lóbulos temporales (región mesial) y frontales, generalmente asimétricos (14), (Figura 1). Por ende, los estudios de imagen apoyan fuertemente el diagnóstico de encefalitis por VHS y nos permiten excluir contraindicaciones para la punción lumbar. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad y se encuentran en otros tipos de

encefalitis límbica tales como paraneoplásicas o autoinmunes, en la *gliomatosis cerebri*, en la isquemia en territorio de la arteria cerebral media, e inclusive como manifestación por imagen de crisis epilépticas o estado epiléptico con foco en el lóbulo temporal (15).

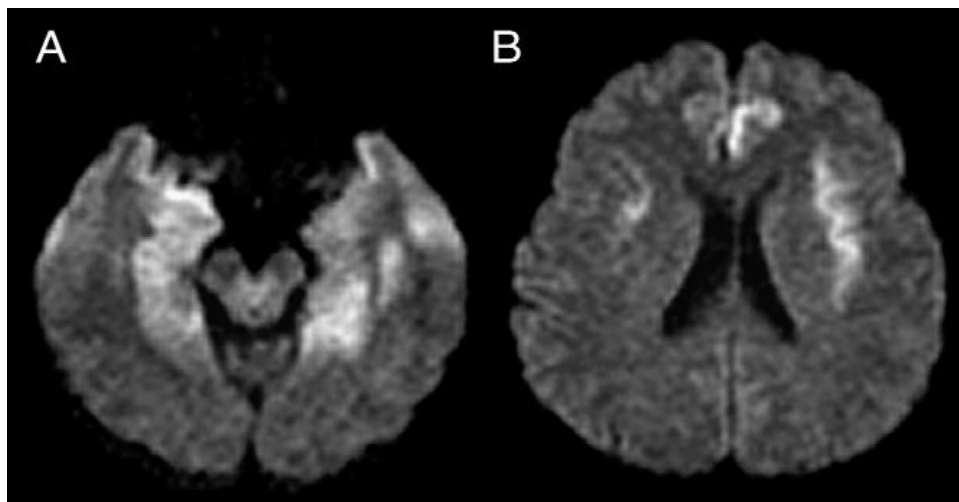


Figura 1. Incremento en la intensidad de señal en la región medial de ambos lóbulos temporales, la corteza insular adyacente (A) y el giro del cíngulo de los lóbulos frontales (B). Imágenes ponderadas en difusión (DWI).

El LCR es anormal en el 95% de los pacientes con encefalitis por VHS, típicamente muestra un incremento en la cuenta de leucocitos (pleocitosis), con un franco predominio de linfocitos. Existe también un incremento moderado en la cantidad de proteínas en más del 80% de los casos. La hipoglucorraquia es extremadamente rara, reportada en menos del 5% de los casos, por lo que su presencia hace dudar del diagnóstico de encefalitis por VHS. Algunas veces se encuentran abundantes eritrocitos y/o crenocitos, con o sin xantocromía, lo cual revela la naturaleza hemorrágica de la encefalitis herpética (5,9). No obstante, el diagnóstico definitivo de la encefalitis por VHS se confirma mediante la detección del DNA viral en el LCR con la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) específica. La PCR tiene sensibilidad del 96-98% y especificidad del 95-99%, evitando la necesidad de realizar estudios más invasivos y riesgosos como la biopsia cerebral (16).

Es recomendable realizar un EEG como herramienta de apoyo para el diagnóstico, con una sensibilidad del 84%, pero baja especificidad (32%). Además, es útil para identificar la actividad epiléptica no convulsiva y tomar la decisión de instaurar tratamiento con fármacos antiepilépticos (5). Las alteraciones más específicas de EH

en el EEG incluyen cambios focales caracterizados por actividad eléctrica de puntas o punta-onda lenta y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDS por su siglas en inglés) que surgen de los lóbulos temporales, principalmente (6).

Pronóstico y tratamiento

Históricamente, la encefalitis por virus herpes simple tiene un pronóstico abrumador, con una mortalidad de 70% en los casos que siguen la evolución natural de la enfermedad, la cual se ha logrado disminuir *grosso modo* a un 30% desde el advenimiento del aciclovir en los años ochenta del siglo pasado. Empero, aún en los casos tratados prevalece una proporción elevada de secuelas neurológicas graves (7). Del 70% de los pacientes que sobreviven a la infección la mayoría persisten con déficit cognitivos como alteración de la memoria y afasia, cambios en la personalidad, anosmia, y epilepsia sintomática (17). En fechas hodiernas, en un estudio británico se ha reportado una mortalidad más baja de aproximadamente 11% (2).

La edad de los pacientes, el nivel de consciencia, así como el retraso en el inicio del tratamiento con aciclovir (> 2 días desde el ingreso hospitalario) han sido identificados como los principales factores determinantes del pronóstico (18). De estos parámetros, la administración temprana del tratamiento antiviral es el único que puede ser modificado para mejorar el pronóstico de los pacientes con encefalitis por VHS. Por ello, es imperativo comenzar la terapia con aciclovir, en todo paciente con sospecha clínica de encefalitis por VHS, desde los primeros indicios de la misma, sin esperar las pruebas confirmatorias. La decisión de continuar con el tratamiento se ajustará en función de los resultados de las pruebas de PCR específica para el virus herpes simple en el LCR y los estudios de imagen (1). El fármaco de primera elección para el tratamiento de la encefalitis herpética continúa siendo al aciclovir, a dosis de 10mg/kg de peso corporal cada 8 horas, administrado en infusión intravenosa por un periodo de tiempo mínimo de 14 a 21 días (1,16). En pacientes en quienes se documente resistencia al aciclovir pueden usarse foscarnet o cidofovir como medicamentos de segunda línea (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalitis por el virus herpes simple es una de las infecciones del sistema nervioso central más devastadoras, genera mortalidad alta en los casos no tratados, y secuelas neurológicas graves aún cuando se instaura el tratamiento apropiado. Desde el advenimiento del aciclovir el pronóstico de los pacientes con encefalitis por VHS se ha mejorado drásticamente. Sin embargo, retrasos en el inicio del tratamiento, particularmente después de 48 horas desde la admisión hospitalaria se asocian con una mayor mortalidad y con lesión neurológica la mayoría de las veces irreversible.

Hoy día, la administración temprana del tratamiento antiviral es el único factor que puede ser modificado para mejorar el pronóstico de los pacientes con encefalitis causada por el VHS. Para tener éxito, se requiere que el personal médico esté familiarizado con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, realice un abordaje diagnóstico con presteza y ante la mínima sospecha se inicie la terapia antiviral. Lo anterior está en comunión con las recomendaciones de las guías internacionales para el tratamiento de la encefalitis.

Desconocemos cual es la epidemiología de la encefalitis por el virus herpes simple en nuestra institución e ignoramos el *modus operandi* de nuestro sistema de salud en la atención de esta inusitada empero devastadora enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico y el consecuente tratamiento temprano de los pacientes con encefalitis por VHS es el principal factor determinante del pronóstico de esta patología. No tenemos conocimiento del comportamiento de la encefalitis por VHS en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Ni siquiera hay publicaciones sobre la epidemiología de esta infección en otros hospitales de México.

El estudio de la epidemiología de la encefalitis por VHS en nuestro hospital, ayudará a conocer las principales características demográficas y clínicas de los pacientes afectados, el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio y sobre todo evaluar si la atención médica de esta emergencia neurológica se lleva a cabo apropiadamente. Dicha información nos permitirá comprender mejor la enfermedad, identificar necesidades y atenderlas en función del comportamiento propio del fenómeno en nuestro entorno institucional.

OBJETIVOS

General

Describir las principales características clínicas de la encefalitis por virus herpes simple en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Específicos

1. Describir las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con encefalitis por VHS.
2. Describir los hallazgos en los estudios de imagen de cerebro de los pacientes con encefalitis por VHS.
3. Describir las principales alteraciones en el LCR de los pacientes con encefalitis por VHS.
4. Describir los hallazgos en el EEG de los pacientes con encefalitis por VHS.
5. Identificar los tipos principales de VHS causantes de la encefalitis herpética en nuestra institución.
6. Conocer la mortalidad y morbilidad de la encefalitis por VHS.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Se trata de un estudio observacional, transversal y meramente descriptivo.

Universo: Pacientes con diagnóstico de encefalitis herpética que fueron atendidos en el INCMNSZ.

Muestra: Pacientes con diagnóstico de encefalitis herpética que fueron atendidos en el INCMNSZ desde enero de 1990 hasta junio del 2012, y que se cuente con su expediente con la información completa.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis por VHS atendidos en el INCMNSZ en el periodo tiempo especificado y con disponibilidad del expediente clínico y diagnóstico definitivo mediante prueba de reacción en cadena de polimerasa específica para VHS en LCR.

Criterios de exclusión: Pacientes sin expediente disponible o extraviado y aquellos en los al revisar minuciosamente el expediente clínico el diagnóstico definitivo fuera distinto a encefalitis por VHS.

Procedimiento: En primera instancia se solicitó una búsqueda por diagnóstico de “encefalitis por virus herpes simple” y “encefalitis herpética” en el registro del archivo clínico del INCMNSZ de todos los pacientes atendidos en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 1990 y junio del 2012. La búsqueda arrojó un total de 23 expedientes de pacientes con dicho diagnóstico. No obstante al realizar a revisión minuciosa de los expedientes solamente 9 cumplieron los criterios de inclusión, en 13 pacientes el diagnóstico definitivo fue una encefalitis de etiología distinta a VHS. En 1 caso, aunque el estudio de PCR para VHS en LCR resultó negativo, decidimos agregarlo para el análisis puesto que tenía un cuadro clínico y alteraciones por imagen muy sugestivos de encefalitis por VHS, además de que evolucionó favorablemente con el tratamiento empírico con aciclovir. Con esto se identificaron un total de 10 casos con diagnóstico de encefalitis por VHS.

Se creó una base de datos *ad hoc* en programa Excel en la cual se consignaron características demográficas y clínicas de los pacientes tales como edad, sexo, escolaridad, comorbilidades, estado inmunológico, uso de medicamentos. Asimismo, se registraron las principales manifestaciones clínicas prodrómicas (tos,

fiebre, cefalea, náusea vómito) y neurológicas (cambios en la personalidad, alteraciones de memoria, afasia, hemiparesia, déficit visual, meningismo, alteración de nervios craneales, problemas cognitivos, estado de consciencia, confusión y crisis epilépticas). También consignamos los estudios de imagen, neurofisiológicos y del LCR realizados, así como sus alteraciones. Por último se registró la evolución clínica de la enfermedad, su desenlace y secuelas neurológicas, además del tratamiento instituido, el tiempo y el momento de inicio del mismo desde el ingreso hospitalario.

Para el análisis de la información se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias relativas como porcentajes para variables nominales. Las variables dimensionales se describen como media aritmética, mediana, desviación estándar o como mínimo y máximo según corresponda.

RESULTADOS

Datos demográficos y características clínicas

Se analizaron los casos de un total de 10 pacientes con diagnóstico de encefalitis por virus herpes simple. En 9 de los casos se determinó el diagnóstico definitivo de encefalitis por VHS confirmado con PCR-positiva en el LCR, y en 1 caso con PCR-negativa para VHS se consideró diagnóstico probable dados los hallazgos en la RM compatibles con la enfermedad y la respuesta favorable al tratamiento con aciclovir. El 60% de los pacientes fueron hombres y el 40% mujeres. La edad promedio fue de 43 ± 16.9 años (límites de 21 a 71 años). Ninguno de los pacientes había tenido un episodio previo de encefalitis por VHS, excepto por un caso que reingreso un mes después con recurrencia de la enfermedad (con PCR-positiva para VHS-2).

El 60% de los pacientes presentó un cuadro prodrómico de infección viral. La mediana de duración de los síntomas atribuibles a encefalitis herpética hasta el ingreso hospitalario fue de 3 días (límites de 1 hasta 16 días), con un promedio de 4,3 días. Los límites tan amplios se deben a que 1 paciente que fue evaluado en 2 ocasiones en otro hospital, ingreso a nuestro instituto 16 días después del comienzo del primer síntoma.

Es de suma importancia señalar (dado el tipo de enfermedades que se atienden en el INCMNSZ) que el 50% de los enfermos tenían compromiso de la inmunidad: 2 de ellos con diagnóstico de infección por VIH/SIDA, 1 con linfoma no Hodgkin en nadir de quimioterapia sistémica, 1 con timoma y anemia aplásica (síndrome de Good) y un tercero era receptor de trasplante renal en tratamiento con inmunosupresores. De los pacientes sin compromiso de la inmunidad, 2 eran sanos, 1 padecía diabetes mellitus tipo1, 1 con hipertensión arterial sistémica y otro ya tenía diagnóstico de epilepsia. Solamente el 30% de los pacientes presentaba datos clínicos de infección por VHS: 1 paciente tenía úlceras orales, otro paciente con estomatitis y queratitis herpéticas francas y otro con herpes genital diseminado. El 70% de los pacientes manifestaron cefalea, y sólo el 50% desarrollaron fiebre (Tabla 2).

Característica	Valores
Edad, media \pm DE (rango)	43 \pm 16.9 (21-71)
Sexo masculino, n (%)	6 (60)
Inmunosupresión, n (%)	5 (50)
Pródromo viral, n (%)	6 (60)
Duración de síntomas en días, mediana (rango)	3 (1-16)
Datos clínicos de infección por VHS, n (%)	3 (30)
Fiebre, n (%)	5 (50)
Cefalea, n (%)	7 (70)
Fotofobia, n (%)	2 (20)
Meningismo, n (%)	1 (10)
Puntuación ECG, media \pm DE (rango)	13.1 \pm 1.1 (11-15)

Tabla 2. Principales características demográficas y clínicas de los 10 pacientes con encefalitis por VHS. ECG= Escala del Coma de Glasgow, DE= Desviación Estándar.

Manifestaciones neurológicas

Al ingreso hospitalario el 90% tenía alteración del estado mental y depresión de la consciencia, la mayoría somnolencia y confusión, solamente una paciente evolucionó al coma. El 80% de los pacientes tuvieron a su ingreso una puntuación en la escala del coma de Glasgow \geq 13, excepto en un paciente con 12 puntos y otra paciente con 11 puntos. El promedio en la puntuación de la escala del coma de Glasgow fue de 13.1 \pm 1.1 puntos (límites de 11 a 15) Sólo 3 pacientes presentaron cambios en la personalidad, típicos de la enfermedad y el 60% reportaron fallas en la memoria. En otros 3 pacientes se documentó afasia: en 2 afasia mixta y 1 con afasia motora. En total el 70% presentó alteraciones cognitivas. Sólo 1 paciente tenía datos de meningismo (PCR-positiva para VHS-2). En ninguno se reportó parálisis o paresia, ni papiledema. Un caso presentó ataxia. En el 60% de los casos el cuadro neurológico predominante fue de un síndrome encefalopático difuso sin datos de focalización. El 30% presentó afección difusa más datos de focalización neurológica y en 1 paciente la principal manifestación clínica fue cefalea (paciente con VIH/SIDA). El 80% de los enfermos presentaron crisis epilépticas: en el 40% focales y generalizadas, en 3 pacientes solamente generalizadas, 1 paciente solo focales simples, y en otra paciente

estado epiléptico no convulsivo. Cuatro pacientes desarrollaron estado epiléptico, en 3 de ellos el diagnóstico fue clínico (por falta de recuperación de la consciencia entre las crisis), y solo 1 estado epiléptico corroborado por EEG (estado epiléptico no convulsivo), Tabla 3.

Característica	Valores
Alteración de la consciencia, n (%)	9 (90)
Alteraciones cognitivas, n (%)	7 (70)
Falla de memoria, n (%)	6 (60)
Afasia, n (%)	3 (30)
Cambios en la personalidad, n (%)	3 (30)
Ataxia, n (%)	1 (10)
Hemiparesia, n (%)	0 (0)
Crisis epilépticas, n (%)	8 (80)
Crisis focales, n (%)	1 (10)
Crisis generalizadas, n (%)	3 (30)
Crisis focales y generalizadas, n (%)	4 (40)
Estado epiléptico, n (%)	4 (40)

Tabla 3. Principales manifestaciones neurológicas.

Estudios de neuroimagen y electroencefalograma

Al 80% de los enfermos se les realizó al menos 1 EGG (los 8 que presentaron crisis). En 7 de los 8 EEG se encontraron anomalías (Tabla 4). En 4 de ellos solamente disfunción generalizada (ritmo lento compatible con encefalopatía) y 3 tenían datos de disfunción focal sobre un ritmo de fondo lento: 1 con puntas frontocentrales y temporales unilaterales, otro con PLEDS (descargas epileptiformes lateralizadas periódicas) de predominio temporal, y otro más con FIRDAS (actividad delta rítmica intermitente frontal).

Al 90% de los enfermos se les realizó el estudio de imagen de cerebro el primer día de su ingreso hospitalario (desde el servicio de urgencias), excepto en 1 paciente que se retrasó 2 días. A todos los pacientes sin excepción se les evaluó con una RM de encéfalo. El 80% tenían tanto TC como RM. En el 50% de las RM se encontró alguna anomalía, mientras que solamente 1 tomografía resultó anormal (Tabla 4). En 3 de las RM se reportaron cambios focales en la intensidad de señal en los lóbulos

temporales (solamente en las secuencias de FLAIR y difusión). En otra más, hiperintensidad en la región dorsal del puente de Varolio, y en otra reforzamiento leptomeníngeo tenue sin lesiones focales.

Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo

A todos los pacientes se les practicó al menos una punción lumbar (PL) para analizar el LCR y en el 80% de los casos se encontraron alteraciones (Tabla 4). Todas las PL se realizaron el mismo día del ingreso hospitalario (en el servicio de urgencias), excepto en 1 paciente que se retrasó 2 días (el mismo retraso con el estudio de imagen). En el 50% se documentó hiperproteinoorraquia leve a moderada, con valores promedio de 124.5 ± 226.8 mg/dl, con una mediana de 51mg/dl (límites de 19 a 702 mg/dl); la gran variabilidad se explica por un valor disparado de 702 mg/dl, por lo que la mediana de 51mg/dl es el valor que mejor representa los hallazgos. En el 100% la concentración de glucosa fue normal. La mitad de los pacientes mostraron pleocitosis (leucocitos ≥ 5 por mm^3), solamente en un caso se pudo obtener la cuenta diferencial que fue con predominio de linfocitos mononucleares. El promedio de leucocitos fue de 23.4 ± 43 células, con una mediana de 4 células (límites de 0 a 132). Solamente en 8 pacientes se reportaron los eritrocitos, encontrándose una cuenta elevada en 7 casos. Con un promedio de 35.5 ± 34.9 eritrocitos, y una mediana de 21.5 eritrocitos (límites de 2 a 97). Ninguna PL se reportó como traumática. En ningún caso se consignó la presión de apertura y en todos los casos se realizaron tinciones de Gram, Ziehl Neelsen, tinta china, determinación de antígenos bacterianos, antígeno de *C. neoformans* y cultivos bacterianos, para hongos y micobacterias; todos ellos con resultados negativos.

Prueba	N total	Anormal, n (%)
RM	10	5 (50)
TC	8	1 (12.5)
EEG	8	7 (87.5)
PCR VHS	10	9 (90)

Tabla 4. Resultados de TC, RM, EEG y PCR para VHS. TC= Tomografía computada, RM= Resonancia magnética, EEG= Electroencefalograma, PCR= Reacción en cadena de polimerasa, VHS= Virus herpes simple.

En el 90% de los casos la PCR para VHS en LCR fue positiva. Solamente en un paciente resultó negativa y se determinó el diagnóstico de encefalitis por VHS por el cuadro clínico y los hallazgos en la RM de cerebro compatibles con la enfermedad. En 3 casos la PCR-positiva fue para VHS inespecífica, en 3 más la PCR fue positiva para VHS-1 y en los 3 restantes PCR-positiva para VHS-2 (Figura 2).

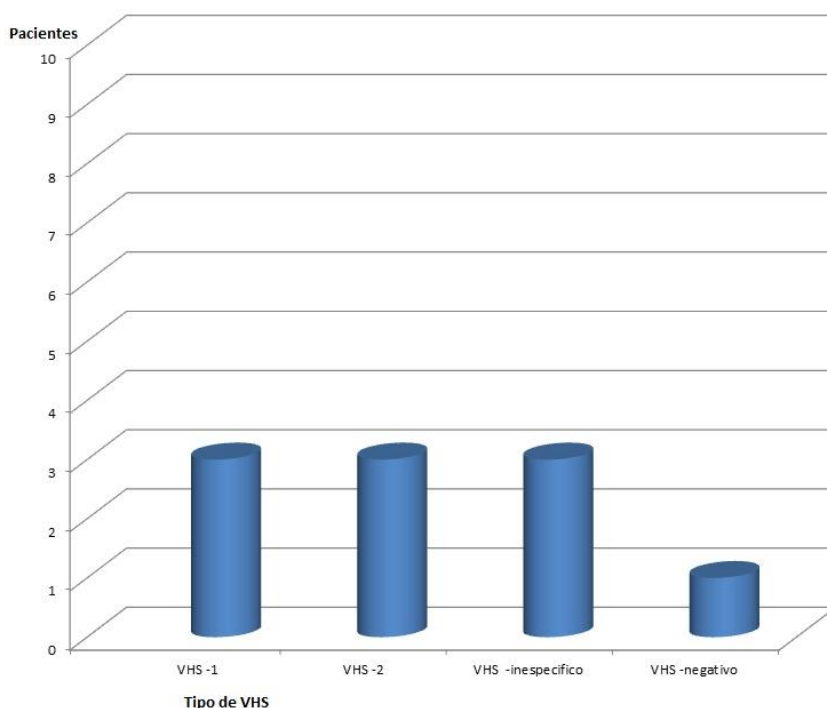


Figura 2. Resultado de la PCR para VHS en LCR de los 10 pacientes estudiados.

Tratamiento y pronóstico

Todos los pacientes recibieron tratamiento con aciclovir en infusión intravenosa a una dosis de 10mg/kg de peso cada 8 hrs. El 60% de los pacientes recibieron el antiviral de forma empírica, antes del resultado del estudio de PCR en LCR confirmatorio. Asimismo, el 50% de los pacientes recibió tratamiento empírico para meningitis bacteriana en forma concomitante con el aciclovir, mismo que se suspendió al tener la PCR confirmatoria. El 80% de los pacientes recibió el tiempo mínimo recomendado de tratamiento antiviral de 14 a 21 días, excepto en 1 paciente cuyo

tratamiento duró 10 días y regresó al mes por recurrencia de la sintomatología, y 1 paciente más que murió al décimo día de instaurado el tratamiento. En el 70% de los casos el tratamiento empezó en las primeras 48 horas desde el ingreso, en 5 de ellos en las primeras 24 horas. En 1 caso se inició después de 5 días, en otros 2 casos a los 9 y 10 días desde la admisión hospitalaria, respectivamente.

En cuanto al pronóstico, sólo se documentó una defunción, lo que arroja una mortalidad global del 10%; la causa de muerte se relacionó directamente con la encefalitis herpética y fue secundaria a un estado epiléptico no convulsivo. Por otro lado, se reportaron 6 pacientes vivos “sin secuelas”, y 3 pacientes vivos “con secuelas leves” (Figura 3). Lo anterior fue reportado de forma subjetiva, y representa la impresión clínica de los médicos tratantes al momento del egreso hospitalario, en ningún caso se realizó una evaluación neuropsicológica formal. Las principales secuelas fueron fallas en memoria y funciones ejecutivas.

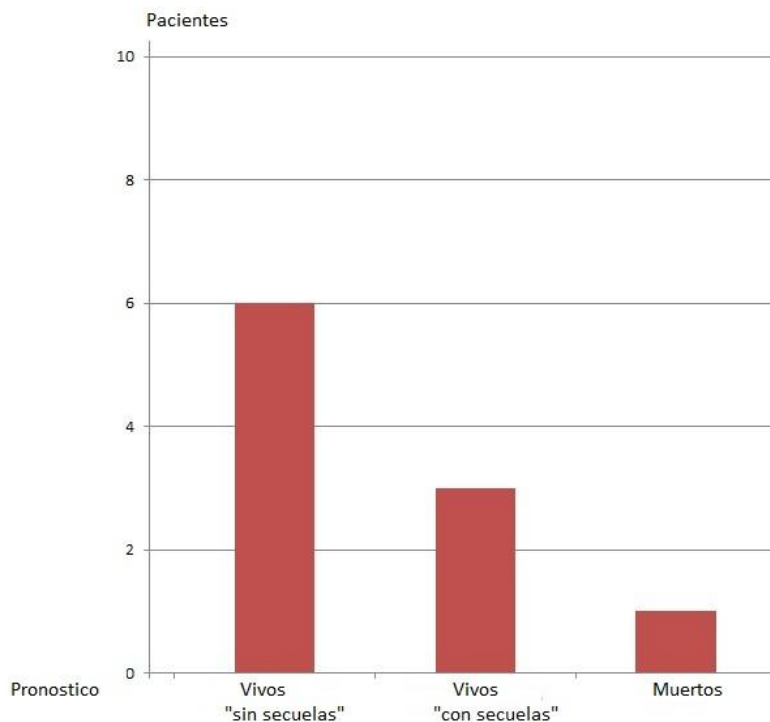


Figura 3. Pronóstico de los 10 pacientes con encefalitis por VHS.

DISCUSIÓN

Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en esta serie son muy similares a lo reportado en otros estudios de encefalitis herpética en adultos (18,19). Sin embargo, en los pacientes de esta serie hay una característica que sobresale por su frecuencia y está en relación con el tipo de enfermedades que se atienden en nuestra institución; por tratarse de un hospital de referencia y de tercer nivel de atención, según la clasificación de nuestro sistema de salud. En nuestra serie, el 50% de los pacientes tenían algún trastorno que inducía una supresión del sistema inmunológico, 2 padecían infección por VIH/SIDA, 1 linfoma no Hodgkin en nadir de quimioterapia, 1 más con diagnóstico de síndrome de Good y una quinto paciente receptor de trasplante renal en terapia con inmunosupresores. Eso explica en parte, porque en nuestra serie solamente en el 50% de los casos se reportó fiebre, mientras que en otros estudios el 90% o más de los pacientes desarrollan fiebre (13, 18). Incluso cuando la fiebre no se presenta en un paciente con alteración del estado mental, los expertos y las guías internacionales sugieren dudar del diagnóstico de encefalitis por VHS (3). De los 5 pacientes en nuestro estudio que no presentaron fiebre, 4 de ellos tenían depresión de la inmunidad, lo cual atenúa la respuesta inflamatoria sistémica ante la infección, incluida la fiebre. Probablemente, esta misma variable de inmunosupresión explique la mayor frecuencia de VHS-2 como causa de encefalitis (30%) en nuestros pacientes, comparado con el 10% reportado en la literatura mundial (1), puesto que el VHS-2 tiende a afectar con mayor frecuencia a sujetos con alteración en la inmunidad (3).

A pesar de las características en el estado inmunológico de los pacientes analizados, esto no influyó en la mortalidad general. En esta serie la mortalidad fue del 10%, muy similar a lo publicado en series más actuales (2), cuya mortalidad se reduce no solamente debido a la disponibilidad del aciclovir, sino por la introducción de la PCR que hace expedito el diagnóstico y consecuentemente el inicio temprano del antiviral (19). Asimismo, en la mayoría de nuestros casos (70%) el tratamiento antiviral se inició en las primeras 48 horas de su admisión hospitalaria, inclusive sin que se contara con el diagnóstico definitivo se instauró un tratamiento empírico ante la sospecha de infección por VHS, tal y como se recomienda en las normas internacionales (1,16). Este *modus operandi* es probablemente el principal contribuyente de la baja mortalidad.

Las limitaciones de este estudio son bastante obvias. En primera instancia su diseño retrolectivo, lo cual deja algunas lagunas en la obtención de la información, y

conlleva a la omisión de variables que podrían jugar un papel importante en la evolución de la enfermedad. En segundo lugar, el pequeño número de pacientes analizados. No obstante estas limitaciones, el objetivo del estudio era meramente descriptivo y se ha cumplido cabalmente. Ahora tenemos conocimiento sobre la epidemiología y el comportamiento de la encefalitis por VHS en nuestra institución.

CONCLUSIONES

El comportamiento de la encefalitis por virus herpes simple en nuestra institución es muy similar a lo reportado en la literatura médica internacional, exceptuando por el hecho de que tenemos una mayor proporción de pacientes con inmunosupresión, lo cual puede explicar la menor frecuencia de pacientes que presentan fiebre, y la mayor cantidad de infecciones por el VHS-2. Fuera de esto, las características clínicas de la enfermedad no parecen diferir mucho de otras publicaciones. Incluso es un dato alentador, que a pesar de la depresión del estado inmunológico de los pacientes, la mortalidad se mantiene baja, semejante a la de series recientes. Esto es favorecido por la actuación pronta por parte del servicio médico del hospital, que ante la sospecha clínica de encefalitis por virus herpes simple instaura tempranamente el tratamiento empírico con aciclovir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of british neurologists and british infection association national guidelines. *J Infect* 2012; 64:347-373.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, 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.
3. Steiner I. Herpes simplex virus encephalitis: new infection or reactivation?. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:268-274.
4. Banatvala EJ. Herpes simplex encephalitis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:80-1.
5. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A. Herpes simplex encephalitis. *BMJ* 2012; 344:e3166 doi: 10.1136/bmj.e3166.
6. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antivir Res* 2006; 71:141-148.
7. Whitley RJ, Alford CA, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. NIAID collaborative antiviral study group. *N Engl J Med* 1986; 314:144-149.
8. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart Lung* 1998; 27:209-212.
9. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicela-zoster. *Lencet Neurol* 2007; 6:1015-1028.
10. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002;186(suppl 1):S3-28.
11. Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3:82-94.
12. Baringer JR. Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurol Clin* 2008; 26:657-674.
13. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247:317-320.

14. Taber KH, Hurley RA. Herpes encephalitis in the immunocompetent adult: advances in neuroimaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:1 p preceding 125, 125-9.
15. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13:261-71.
16. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
17. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:321-326.
18. 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; 35:254-260.
19. Riera-Mestre A, Gubieras L, Martínez-Yelamos S, et al. Adult herpes simplex encephalitis: fifteen years experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:143-147.