



Artículo de revisión

## Meningoencefalitis por herpes simple: una visión de la infección viral que causa el mayor compromiso cerebral

### Herpes simplex virus encephalitis: an overview of the viral infection causing the greatest brain compromise

Andrés Felipe Erazo MD<sup>a</sup>  
León Santiago Diez MD<sup>a</sup>  
Giovanni Andrés Ordoñez MD<sup>a</sup>  
Victoria Eugenia Niño MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca, Popayán Cauca, Colombia.

<sup>b</sup>Bióloga. Maestría en Ciencias Básicas Médicas. Doctorado Biociencias y Biotecnología aplicada a Farmacia. Departamento de Patología. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca, Popayán Cauca, Colombia.

#### RESUMEN

La inflamación del sistema nervioso central secundaria a la infección por la familia herpesviridae puede generar un compromiso difuso del parénquima encefálico, la cual puede ser fatal en ausencia de un rápido diagnóstico y tratamiento. *Objetivo:* revisar las diferentes características biológicas, fisiopatológicas, clínicas, terapéuticas y pronóstico de la meningoencefalitis causada por VHS-1 y 2. *Materiales y métodos:* revisión de la literatura científica (revisión crítica), llevada a cabo mediante las bases de datos Medline y buscadores específicos IMBIOMED, PUBMEDE, SCIENCEDIRECT, SCIELO, con un total de 150 artículos, se priorizaron 67 los cuales fueron leídos a profundidad. *Resultados y discusión:* debido el neurotropismo del herpes virus simple puede causar neuroinvasividad, neurotoxicidad y latencia en el SNC. Por sus características semiológicas inespecíficas se requiere un estudio exhaustivo para lograr el diagnóstico acertado. Los métodos actuales tales como neuroimágenes y PCR han aportado al esclarecimiento del diagnóstico etiológico de esta patología. La detección temprana de la entidad y la instauración precoz del tratamiento, se asocian con un aumento en la tasa de supervivencia y a una disminución de las secuelas neurológicas. *Conclusión:* conocer la biología del virus, su comportamiento, las características clínicas y el tratamiento de la entidad es una estrategia eficaz para disminuir secuelas y desenlaces fatales.

*Palabras clave:* Aciclovir; fisiopatología; herpes simple; meningoencefalitis; pronóstico.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Fecha recibido: junio 26 de 2019  
Fecha aceptado: noviembre 15 de 2019

*Autor para correspondencia:*  
Dr. Andrés Felipe Erazo  
enandres@unicauca.edu.co

*DOI*  
10.31260/RepertMedCir.01217273.939

## ABSTRACT

Central nervous system (CNS) inflammation secondary to an infection by the Herpesviridae family may generate a diffuse compromise of the encephalic parenchyma which may be fatal in the absence of a rapid diagnosis and prompt institution of treatment. *Objective:* to review the biological, physiopathology, clinical and therapeutic characteristics and prognosis of encephalitis caused by HSV-1 and HSV-2 viruses. *Materials and Methods:* a scientific literature review (critical review), in the Medline scientific database and IMBIOMED, PUBMEDE, SCIENCE DIRECT, SCIELO search engines, obtaining 150 results limited to 67 articles read in detail. *Results and Discussion:* herpes simplex virus is neurotropic and may cause invasion, toxicity and latent infection of the CNS. Due to its unspecific symptoms a thorough diagnostic workup is required to achieve a correct diagnosis. Current methods such as neuroimaging studies and polymerase chain reaction (PCR) examination have contributed to elucidate the etiologic virus. A rapid detection and prompt treatment is associated with an increase in the survival rate and decrease in neurologic sequelae. *Conclusion:* understanding the biology, behavior, clinical manifestations and treatment of this viral infection is an efficient strategy to prevent sequelae and reduce fatal outcomes.

*Key words:* Acyclovir; physiopathology; herpes simplex meningoencephalitis; prognosis

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis es una patología causada por diferentes etiologías, entre ellas las infecciones, desencadenantes de inflamación a nivel del sistema nervioso central (SNC). La originada por la familia herpesviridae es la causa más común, siendo los virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) los más frecuentes.<sup>1-3</sup> Esta patología genera un compromiso difuso del parénquima encefálico con sintomatología inespecífica. Su evolución puede ser fatal en ausencia de un rápido diagnóstico y tratamiento, por lo tanto, el estudio de esta entidad es indispensable para proporcionar al paciente una atención adecuada y oportuna.<sup>1</sup> La meningoencefalitis por herpes virus (MHS) es la infección viral reportada con mayor ocurrencia a nivel mundial.<sup>4,5</sup> Por este motivo, surge la iniciativa de realizar una revisión de esta patología, entendiendo que es una afección que exige una constante sospecha y rápido diagnóstico.

## EPIDEMIOLOGIA

Los VHS son la causa más común de encefalitis aséptica a nivel mundial, su incidencia se estima entre 2-4 casos por millón de habitantes/año.<sup>6</sup> Es responsable hasta de 20% de las etiologías virales,<sup>4,5</sup> siendo el VHS-1 el más común en adultos (90%) seguido por el VHS-2 (10%)<sup>7-9</sup>, mientras en neonatos predomina la encefalitis por VHS-2.<sup>10</sup> La incidencia acumulada de encefalitis herpética (EH) en los Estados Unidos es cerca de 0,2 por cada 100.000 personas/año.<sup>7,11</sup> Presenta una mortalidad entre 50% y 70% en ausencia de tratamiento y se reduce a 20-30% cuando se inicia terapia empírica temprana.<sup>1</sup>

A nivel mundial la distribución etaria presenta dos picos, una tercera parte de los casos en menores de 30 años y la mitad en mayores de 50 años, mostrando mayor afección en hombres.<sup>1,8</sup> Esta distribución puede deberse a la primoinfección en personas jóvenes y reactivación del virus en las mayores. Al menos dos terceras partes de la encefalitis por VHS-1 son causadas por su reactivación y el tercio restante se asocia con infección primaria, mientras la mayoría de casos de encefalitis producida por VHS-2 corresponden a infección primaria.<sup>9</sup>

Son pocos los estudios que se han llevado a cabo a nivel nacional. En Antioquia en 2004 se reportaron 263 casos de los cuales 78% fueron confirmados.<sup>12</sup> La mayor incidencia ocurrió en el grupo etáreo de 5 a 9 años con una tasa de 41.75 por 100.000, seguido por el de 1 a 4 años con una tasa de 19.92 por 100.000.<sup>12</sup> En Córdoba, entre 2009 y 2011 se analizaron 118 muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes sintomáticos, detectando en aproximadamente 18.6% de los pacientes ADN correspondiente a VHS-1 y 2, 3.3% citomegalovirus y 0.8% varicela zoster.<sup>13</sup>

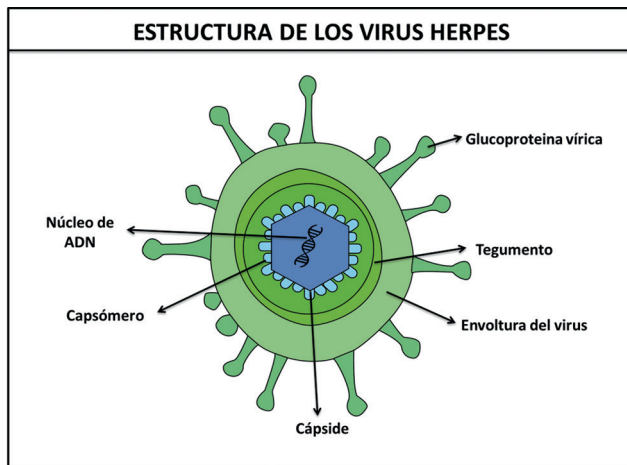
## BIOLOGÍA DEL VIRUS

El genoma de la familia herpesviridae (**tabla 1**) es una molécula de ADN bicatenaria que difiere en orientación y tamaño según el tipo de herpes. El virión tiene un diámetro de 150 nm y está formado por un núcleo que contiene el ADN, una cápside deltaicosaedrica con 162 capsómeros, tegumento y una envoltura con glucoproteínas<sup>2,14</sup> (**figura 1**).

**Tabla 1.** Clasificación de la familia de Herpesviridae

Subfamilia	Género	Nombre común	Tamaño (kbp)*
<b>Alphaherpesvirinae</b>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simple tipo 1 Virus herpes simple tipo 2	152 155
	<i>Varicellovirus</i>	Virus varicela-zoster	125
	<i>Cytomegalovirus</i> <i>Roseolovirus</i>	Citomegalovirus Virus herpes humano tipo 6 Virus herpes humano tipo 7	>229 159 145
<b>Gammapherpesvirinae</b>	<i>Lymphocryptovirus</i> <i>Rhadinovirus</i>	Virus de Epstein-Barr Virus herpes humano 8	175 160-170

\*kbp: pares de kilobases.



**Figura 1.** Estructura general de los virus herpes. El genoma de ADN en el centro vírico está rodeado de una cápside deltaicaosaédrica que a su vez se rodea de un tegumento. Estructuras que se encuentran contenidas en la envoltura, la cual consta de numerosas glicoproteínas. ADN: ácido desoxirribonucleico. Fuente: los autores.

Por lo regular el virus activa un proceso de inmunidad celular que intenta detenerlo.<sup>15</sup> Los receptores de reconocimiento de patrones (RRP),<sup>15</sup> llamados receptores *Toll-like* (TLR), ubicados en las células del sistema inmune innato, reconocen y se unen a motivos virales conservados conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos.<sup>15</sup> Los receptores TLR2, 3 y 9 reconocen glicoproteínas virales, ARN y ADN viral respectivamente, durante el proceso de internalización del virus en la célula. En el citoplasma, las moléculas censoras de ADN como STING (*stimulator of IFN genes*), AIM2 (*absent in melanoma-2*), IFI16 (*interferon-inducible-protein-16*) y la ARN polimerasa-III contribuyen en la respuesta al HSV.<sup>15</sup> Además las proteínas citoplasmáticas RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) reconocen estructuras cortas de dsRNA y 5'-trifosfato-sasRNA, mientras que Mda5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) participa en el reconocimiento de estructuras intermedias de dsRNA, producto de la replicación de HSV.<sup>16</sup> Los componentes virales detectados por estos RRP específicos desencadenan la activación de la transcripción del factor nuclear-KB, la proteína activadora-1 y los miembros de la familia del factor regulador de IFN (IRF). Estos factores de transcripción regulan la expresión de quimiocinas,

citocinas proinflamatorias e IFN-I<sup>17</sup> que consisten en IFN- $\beta$  y en IFN- $\alpha$ .<sup>17</sup> Las proteínas de la familia IRF, en particular IRF3 e IRF7, controlan estrechamente la transcripción de los genes IFN- $\alpha$  /  $\beta$  y son inductores potentes de los IFN-I.<sup>18,19</sup> Además, se ha demostrado que múltiples tipos de células contribuyen en la respuesta innata, las células asesinas naturales se encargan de la producción de citoquinas, el reconocimiento y destrucción de células infectadas por el virus y las células dendríticas plasmacitoides contribuyen con la producción de IFN-I.<sup>20</sup>

La respuesta inmune adaptativa desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad, la latencia y el control de la propagación del virus. Los niveles de anticuerpos neutralizantes se han correlacionado en forma negativa con la gravedad de la enfermedad.<sup>21</sup> La respuesta celular está muy involucrada en la defensa antiviral y las células TCD8+ juegan un papel importante en este proceso, en gran parte a través de la producción de IFN- $\gamma$  y en la destrucción de células infectadas.<sup>22</sup> Se ha demostrado que las células TCD8+ productoras de IFN- $\gamma$  persisten durante la latencia neuronal,<sup>22</sup> sugiriendo que existe una estimulación antigénica persistente.<sup>23</sup> De acuerdo con esto, los pacientes con brotes recurrentes de HSV-2 muestran una persistencia a largo plazo de células TCD8+ con actividad citotóxica y ninguna evidencia de agotamiento de células T.<sup>23</sup> Se ha descrito un papel menor para las células TCD4+, estas proporcionan cierto grado de protección mediante la producción de IFN- $\gamma$  en ausencia de otros efectores inmunes.<sup>24,25</sup> A pesar de los mecanismos de la respuesta inmune para controlar la infección, estos virus presentan características antigénicas que les confiere la capacidad de eludir la respuesta inmunológica, avanzar en los procesos infecciosos o inducir estados de latencia, recurrencia o reactivación.<sup>2,26</sup>

Una vez el virus se encuentra en el organismo, la barrera hematoencefálica evita que el virus y los anticuerpos ingresen al SNC. No obstante, si la viremia es masiva y se encuentran determinadas condiciones del huésped, el virus ingresará mediante leucocitos infectados que se desplazan a través de los capilares cerebrales y los plexos coroideos.<sup>3</sup>

El mecanismo de infección viral se divide clásicamente en dos fases, en la primera ocurre un proceso de adhesión del virus a la superficie celular y después su fusión con la

membrana plasmática.<sup>2,27</sup> Estos eventos se presentan debido a la afinidad del virus por receptores celulares específicos, entre ellos: HveA (*herpesvirus entry mediator-A*), HveB y HveC, y más recientemente conocidos PRR1 y PRR2 (*poliovirus receptor related protein*)<sup>27</sup>; en la fase de adhesión son de importancia las glicoproteínas gB y gC, las cuales reaccionan a residuos de heparán sulfato de la superficie celular, mientras que en la fase de fusión se requiere de las glicoproteínas gB, gD, gH y gL.<sup>2,27</sup>

En la segunda fase se involucran varios componentes del virión, destacándose UL-41, UL-13 y VP16, los cuales inactivan la síntesis de proteínas del hospedero mediante la destrucción del ARNm, y de esta manera la maquinaria celular queda a disposición del virus.<sup>27</sup> Una vez dentro de la célula el transporte hacia el núcleo es mediado por el citoesqueleto, en la región intranuclear el virus puede inducir a la ARN-polimerasa-II a producir hasta 50 tipos diferentes de ARNm.<sup>27</sup> La replicación de los virus está mediada por una gran carga enzimática (ADN polimerasa ADN-dependiente, timidina-cinasa, ribonucleótido-reductasa, serina-proteasa)<sup>28</sup> y se realiza por el proceso de círculo rodante. 25% del ADN terminará formando viriones, mientras que el resto permanecerá en estado de latencia.<sup>27</sup>

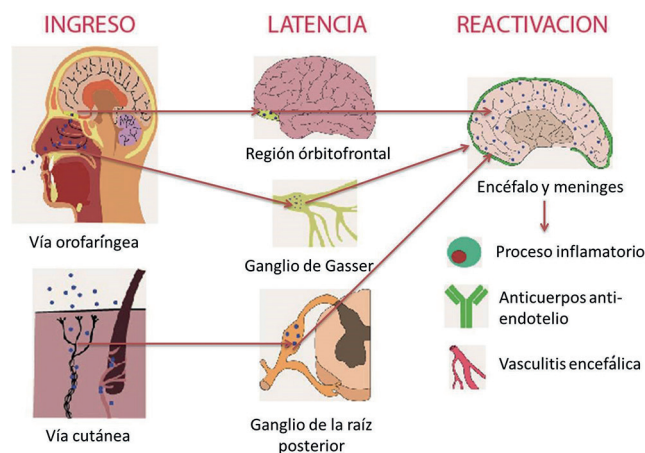
### Fisiopatología y manifestaciones clínicas de la meningoencefalitis

Las propiedades biológicas del VHS que controlan el curso de la infección se basan en 3 características esenciales: neuroinvasividad, neurotoxicidad y capacidad de latencia.<sup>14</sup> En la primoinfección, las vías de ingreso principales del virus son las fosas nasales y la piel, después migran a través de transporte axonal retrógrado a los bulbos olfatorios, región orbitofrontal, ganglios de la raíz posterior o en su gran mayoría al ganglio de Gasser, manteniéndose en estado de latencia y reactivándose<sup>1,8</sup> (figura 2) ante eventos estresantes como hipoxia, trauma craneal o fiebre.<sup>29,30</sup> Una vez reactivado puede migrar comprometiendo encéfalo y

pares craneales.<sup>3,8</sup> En modelos animales se ha observado a la vía olfatoria como responsable del transporte retrógrado del virus.<sup>8</sup> Sin embargo, en humanos esta continúa sin dilucidarse. Una hipótesis planteada indica que durante la reactivación, el VHS-1 se dirige mediante los nervios sensoriales a la fosa anterior y piso medio, en lugar de presentarse en forma anterógrada, por lo que afecta regiones cutáneas y genera lesiones vesiculares.<sup>8</sup> El VHS-1 se ha relacionado típicamente con encefalitis frontotemporal, mientras el VHS-2 con el desarrollo de meningitis aséptica.<sup>1,8,31,32</sup>

En las encefalitis virales se han evidenciado procesos de vasculitis, explicados probablemente por la reacción inflamatoria intrínseca de la infección que compromete de manera directa el parénquima encefálico e indirectamente por afección vascular.<sup>9</sup> Como causa de este proceso se ha descrito el ataque directo de anticuerpos anti-endoteliales, complejos inmunes asociados con inflamación y complejos inmunes de lesión de membrana.<sup>9</sup> El proceso vasculítico puede producir isquemia, generando manifestaciones neurológicas según el área cerebral comprometida.<sup>9,27</sup> Estudios histopatológicos de MHS muestran una forma severa de encefalitis necrohemorrágica con inclusiones intranucleares características, además de gran destrucción parenquimatosa en las regiones comprometidas, por lo regular en forma bilateral y asimétrica.<sup>33-36</sup>

En 80% de los casos la EH se manifiesta por un cuadro febril agudo, alteración de conciencia, cambios de comportamiento y signos de focalización.<sup>31</sup> El compromiso clínico suele ser muy inespecífico, puede acompañarse de lesiones herpéticas cutáneas en especial en la cara que podrían orientar el diagnóstico; no obstante, este tipo de condiciones no son frecuentes. Se suelen presentar pródromos consistentes en cefalea, fiebre, malestar general, vómito y cambios de comportamiento.<sup>31,37</sup> Martínez y col. (2006) estudiaron pacientes con encefalitis por VHS-1, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre 92%, cambios de personalidad 85%, disfasia 75%, disfunción autonómica 60%, ataxia 40% y hemiparesia o convulsiones 38%.<sup>8</sup> Por otra parte, la infección meníngea por VHS-2 ocasiona cefalea y fiebre, compromiso del estado de conciencia o de forma menos común focalizaciones y convulsiones.<sup>1</sup> Magaz y col. (2015) reportaron como sintomatología inicial predominante confusión, fiebre, cefalea y deterioro del sensorio.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Proceso de invasión meningoencefálica del VHS. Fuente: los autores.

### DIAGNÓSTICO

Realizar el diagnóstico temprano de encefalitis por VHS y el inicio oportuno de terapia antiviral disminuye la morbimortalidad.<sup>1</sup> El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, además de estudios diagnósticos como la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, la resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral y el análisis

de líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>31,33,38</sup> El diagnóstico se confirma detectando el ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR.<sup>30,31,33,38</sup>

### Estudio LCR

El estudio bioquímico del LCR es vital para el diagnóstico de meningitis por VHS y permite diferenciarla de otras etiologías. La pleocitosis de predominancia linfocítica (100-500 células/ $\mu$ l), la glucorraquia normal o levemente disminuida y la proteinorraquia normal son característicos de la MHS, aunque en algunos casos puede variar e inclusive mostrarse sin anomalías.<sup>1,31</sup> Magaz y col. encontraron como media en LCR: celularidad de 167 células/mm<sup>3</sup>, glucorraquia de 65,8 mg/dl y 82 mg/dl de proteinorraquia; alrededor de 8% de los resultados fueron normales, a pesar de encontrar positividad para el virus por PCR.<sup>1</sup>

### Detección del virus herpes simple por PCR

Con la aparición de la técnica PCR se logró mejorar el entendimiento de la neurovirulencia, la respuesta del huésped ante el agente y el tratamiento respectivo,<sup>39</sup> además de disminuir drásticamente el uso de la biopsia cerebral<sup>18,40</sup> y de métodos complejos como los cultivos virales, en donde la selectividad del crecimiento viral por células específicas complican su crecimiento.<sup>41</sup>

La evaluación de la carga viral puede correlacionarse con la respuesta a la terapia antiviral.<sup>8,42,43</sup> Posterior al inicio del tratamiento las tasas de PCR positiva disminuyen con el tiempo, iniciando por lo general después de 2 semanas de su implantación. Algunos autores sugieren hacer un estudio de PCR después de 2 semanas de tratamiento para decidir su prolongación.<sup>44</sup>

La PCR permite detectar síntesis de ADN viral en formas leves y tan solo a las 3 horas posinfección, posibilitando la identificación temprana y oportuna de la enfermedad.<sup>2,8,27,45</sup> Aunque la PCR puede verse afectada por diversos factores como viremias, contaminación externa o infección genital por VHS8,<sup>46</sup> su sensibilidad (94%) y especificidad (98%) en el diagnóstico de EH son altas.<sup>8,47,48</sup> El uso de la PCR puede tener valor pronóstico en la EH; un estudio observó que la morbimortalidad era más alta en pacientes con más de 100 copias por mm<sup>3</sup> que los que tenían menor ADN viral en LCR.<sup>49</sup>

El alto costo de la técnica ha llevado a la aplicación de métodos de selección de los pacientes; los recuentos leucocitarios (>10/mm<sup>3</sup>) y los niveles de proteínas totales en LCR son buenos indicadores de infección en el SNC. Las presencias de las dos alteraciones tienen un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la presentación de solo una de ellas.<sup>45,48,50</sup> Entre los criterios alternativos de aceptación se encuentran: >10 células/mm<sup>3</sup> en la muestra procedente de pacientes inmunodeprimidos o de niños <2 años, que pueden ayudar a simplificar la aplicación de PCR

sin reducir la sensibilidad.<sup>50</sup>

Los nuevos avances en el diagnóstico como el sistema multiplex PCR Mag-array han permitido detectar múltiples virus en una sola reacción con un alta especificidad, rendimiento y velocidad. El uso de estos sistemas mejora la detección de VHS, alcanzado sensibilidad de 100% y 98.78% y especificidad de 100% y 98.22% para VHS-1 y 2 respectivamente.<sup>42</sup> Además, se han descrito como el Simplexa HSV1 and 2 Direct kit, que tan solo en 75 minutos detectan el agente en meningoencefalitis, demostrando un buen rendimiento en comparación de la PCR en tiempo real convencional.<sup>51</sup>

### Neuroimágenes

La TAC cerebral simple es un método útil, los hallazgos característicos incluyen hipodensidad en regiones orbitofrontales y temporales anteromediales, a menudo asociadas con efectos de masa y realce irregular de las mismas con el contraste.<sup>33</sup> Inicialmente se observan cambios edematosos sutiles en lóbulos frontotemporales, sin ser aparentes hasta el quinto día, después del cual aparece necrohemorragia.

La RM es el método imagenológico de elección, mostrando mayor sensibilidad que la tomografía y es útil en el diagnóstico precoz y el seguimiento.<sup>33</sup> En casos de encefalitis por VHS, la RM ponderada en T1 puede mostrar hipointensidades en las regiones afectadas, mientras que la ponderación en T2 y en FLAIR revelan hiperintensidad en las regiones frontoparietal, circunvolución del cíngulo y región anteromedial del lóbulo temporal.<sup>1,33,37,52</sup> Estos hallazgos se presentan por lesión de la barrera hematoencefálica, la cual produce edema y necrosis en estas áreas.<sup>1,8,37</sup> Hay estudios que han reportado lesiones encefálicas en RM en 53,8% de los pacientes, los cuales presentaron hipodensidades temporales o hemorragias (38,5%) y lesiones extratemporales (15,4%).<sup>8</sup> Magaz y col. (2015) informaron que la RM normal en pacientes con sospecha de EH no descarta el diagnóstico, pero la presencia de imágenes compatibles con esta patología ayudan a confirmarlo.<sup>1</sup>

Sener (2001) observó dos patrones de imagen en pacientes que padecían EH, uno similar al edema citotóxico (baja señal en mapas de coeficiente de difusión aparente) y otro parecido al edema vasogénico (alta señal en mapas de coeficiente de difusión aparente). Los pacientes con el primer patrón mostraron enfermedad fulminante por HSV con rápido progreso hacia la muerte; mientras que con el segundo se asociaron con mejor pronóstico y respuesta clínica frente al tratamiento.<sup>37</sup> Por otro lado, el electroencefalograma (EEG) brinda información limitada, mostrando baja sensibilidad y especificidad.<sup>8,53</sup>

### Diagnóstico diferencial

Al abordar un paciente con sintomatología neurológica sugestiva de MHS se debe consignar una adecuada

anamnesis y examen físico en el contexto una historia clínica completa y precisa, con el fin de diferenciar o asociar la infección herpética con otro tipo de enfermedades. Las ayudas diagnósticas han mejorado la capacidad del médico para detectar MHS, sin embargo la identificación de patologías que mimetizan a esta, siguen siendo un desafío.<sup>54</sup>

Son varias las entidades que pueden simular MHS, estas varían según la población y el lugar donde se estudien.<sup>6</sup> Muchos agentes infecciosos y no infecciosos pueden afectar el SNC y causar síntomas vagos (**tabla 2**). En Estados Unidos en 2014 se describieron las etiologías de base en pacientes con encefalitis, encontrando que aproximadamente 40,5% de las mismas mostraban una etiología específica, dentro de la cual 15,5 % era atribuible a infecciones virales, 13,8% a otro tipo de infecciones, 5,3% fue posinfecciosa, mientras 59,5% tenía etiología inespecífica.<sup>54</sup>

**Tabla 2.** Diagnósticos diferenciales infecciosos

<b>Bacterias</b>	<i>Listeria, Micoplasma, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsias, Neisseria meningitidis</i>
<b>Virus</b>	<i>Epstein Barr, Citomegalovirus, Ecovirus, Influenza-A, Adenovirus</i>
<b>Hongos</b>	<i>Criptococosis, mucormicosis</i>
<b>Parásitos</b>	<i>Toxoplasmosis, neurocisticercosis</i>
<b>No infecciosas</b>	<i>Hematoma subdural, lupus eritematoso sistémico, leucodistrofia adrenal, encefalopatía tóxica, síndrome de Reye, panencefalitis esclerosante subaguda, entre otras</i>

## TRATAMIENTO

Múltiples medicamentos se han usado como terapia, el primero fue idoxuridina que resultó tóxica e ineficaz. Posteriormente la vidarabina fue una alternativa para el manejo de la patología. En la actualidad el medicamento de elección es aciclovir.<sup>55,56</sup> Este es un análogo purínico nucleósido acíclico sintético usado como terapia estándar en infecciones por VHS incluida la encefalitis. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la timidina quinasa codificada por el VHS. El derivado de trifosfato de aciclovir inhibe la ADN polimerasa viral y termina el crecimiento de la cadena de ADN del virus.<sup>56-58</sup>

Se recomienda el uso del fármaco por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/k/8h (30 mg/k/día) por un período de 14-21 días.<sup>14,55,56,58,59</sup> En pacientes con insuficiencia renal se ajusta la dosis a 20 mg/k/día con estrecha vigilancia de la función renal.<sup>57</sup> A pesar de las recomendaciones existentes, no hay una estandarización en la literatura para la terapia oral posterior al tratamiento intravenoso, además de existir ambigüedad en el tiempo de uso del medicamento en pacientes con meningitis y meningoencefalitis, tendiendo a 14 días y 21 días respectivamente.<sup>60</sup>

El tratamiento tardío permite una rápida replicación del virus, por lo que ante la sospecha clínica, hallazgos en

imágenes y resultado de LCR se debe iniciar incluso antes de que los datos de PCR estén disponibles, reduciendo la morbimortalidad.<sup>57,59,61</sup> Aun así, cerca de 66% de los pacientes que sobreviven a la infección en quienes se ha administrado tempranamente la terapia, podrían tener déficit neurológico residual significativo.<sup>56,62</sup>

El uso de corticoesteroides es controvertido, se han observado efectos benéficos en pacientes con hipertensión endocraneana debido a sus efectos antiedematosos, pero sus acciones inmunomoduladoras facilitan la replicación viral.<sup>58</sup> Por tanto se recomienda el uso retardado de corticoides en la entidad cuando se evidencia hipertensión intracraneal.<sup>61,62</sup>

El uso común de aciclovir y penciclovir ha desencadenado la aparición de cepas resistentes. Se han presentado nuevas alternativas como es el caso del flavonoide denominado houttuynia cordata thunb, el cual ha demostrado efectos in vitro de actividad anti VHS-1, bloqueando la fusión de la membrana viral. Houttuynia también ha demostrado actividad antiviral en contra de VHS-2 y virus de la varicela zoster.<sup>63</sup>

En cuanto al tratamiento de la hipertensión endocraneana existen opciones reconocidas para el manejo agudo de la misma, los cuales son hiperventilación, osmoterapia, barbitúricos e hipotermia terapéutica.<sup>61,64</sup> Cuando los pacientes se muestran refractarios al manejo inicial, la realización de craneotomía descompresiva o lobectomía temporal suele ser una opción aunque los datos de las mismas en EH son escasos.<sup>65,66</sup>

## PRONÓSTICO

La detección temprana de la MSH suele asociarse con un aumento de la tasa de supervivencia.<sup>42,51</sup> Variables como la edad, duración de la enfermedad y nivel de conciencia al inicio de la terapia han demostrado ser las principales determinantes del resultado clínico. Los pacientes jóvenes (<30 años) y con mejor nivel de conciencia son más propensos a volver a la función normal respecto a los mayores; una escala de Glasgow  $\leq 6$  predice un resultado terapéutico deficiente, independiente del agente administrado o de la edad del paciente. Si se desea que la terapia sea efectiva, el manejo debe instituirse antes del inicio de necrosis hemorrágica del lóbulo temporal dominante.<sup>55,56</sup>

Aquellos a quienes se les administró aciclovir mostraron una tasa de mortalidad de 19% a 6 meses después de la terapia, 38% de ellos regresaron a su función basal, pero la mayoría presentaron deterioro neurológico significativo<sup>55</sup> incluso con un tratamiento adecuado. La infección se ha asociado con tasas de mortalidad de 19% a 30% y aparición de secuelas neurológicas.<sup>67</sup>

El uso de vidarabina se ha asociado con un incremento de la mortalidad mostrando una tasa de 55% a los 6 y 18 meses después del tratamiento, comparado con aciclovir el cual tiene una mortalidad de 19% a los 6 meses y 28% a los 18 meses.<sup>55</sup>

Es bien sabido que MSH genera daño en los lóbulos frontotemporales produciendo compromiso del área cognitiva, conductual y de memoria. Los tratamientos que hacen parte del arsenal terapéutico como la lobectomía temporal anterior pueden causar depresión, exacerbación de síntomas depresivos o ansiedad, así como alteraciones cognitivas y de memoria relacionadas con la cantidad de hipocampo intervenido y la resección de la amígdala.<sup>66</sup>

## CONCLUSIÓN

Los VHS-1 y 2 se han descrito como fuente etiológica más común de encefalitis esporádica a nivel mundial, causando manifestaciones vagas que pueden confundirse con un sin número de patologías, aun con ayudas diagnósticas como la PCR y las neuroimágenes, siendo un reto diagnóstico para el clínico. Conocer la biología del virus, su comportamiento, las características clínicas y el tratamiento de la entidad constituyen una estrategia eficaz para disminuir secuelas y desenlaces fatales.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad del Cauca por brindarnos el conocimiento necesario para llevar a cabo la presente revisión de tema.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no contó con financiación de terceros.

## REFERENCIAS

- Magaz M de LM, Wainsztein V, Maritano J, Gutiérrez MN, Binder F, Ferreyro BL, et al. Clinical characteristics of adult patients with herpetic meningoencephalitis: a nested case control study. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(3):266–71.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus herpes humanos. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editores. *Microbiología Médica.* 6th ed. España: Elsevier; 2006. p. 517-539
- Ropper AH, Samuels MA. Viral infections of the Nervous System, Chronic Meningitis, and Prion Diseases. En: Ropper AH, Samuels MA, editores. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 711-745.
- Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, Sittidetboripat N, Ghai S, Wilde H, et al. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):1–7.
- Kaeley N, Bansal S, Bhatia R, Ahmad S. Herpes Simplex Encephalitis: An Uncommon Presentation. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(5):25–6.
- Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):221–35.
- Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: A review. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 1998;27(3):209–12.
- Martinez H, Cantú-Martinez L. Diagnostico y tratamiento de la encefalitis por herpes simple. *Conceptos actuales. Rev Mex Neuroci.* 2006;7(6):611–6.
- Joshi P. Multiple strokes associated with herpes simplex virus type-2 infection: case report. *J Neurovirol.* 2016;22(2):251–3.
- Zis P, Stritsou P, Angelidakis P, Tavernarakis A. Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis as a Cause of Ischemic Stroke: Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(2):335–9.
- Whitley R. Viral Encephalitis. *N Engl J Med.* 1990;323(4):242–50.
- Aguirre Muñoz C, Vallejo Zapata IC, Vargas Gutierrez A, Acevedo Arenas L, Uribe Miller GA, Londoño Vélez A. Epidemia de meningitis viral en Medellín, Colombia, 2004. *Rev Salud Publica Medellin.* 2006;1(1):63–80.
- Tique V, Mattar S, Vergara O, Freire M, Illian E, Camargo F, et al. Epidemiological surveillance of herpesviral encephalitis in Cordoba, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2016;18(4):581.
- Whitley RJ, Bernard R. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001;357:1513–8.
- Luecke S, Paludan SR. Innate Recognition of Alphaherpesvirus DNA. En: Maramorosch K, Mettenleiter, editores. *Advances in virus research.* 1st ed. New York: Elsevier Inc; 2015. P. 63-90.
- Weber F, Wagner V, Simon B, Hartmann R, Paludan SR, Rasmussen SB. Double-Stranded RNA Is Produced by Positive-Strand RNA Viruses and DNA Viruses but Not in Detectable Amounts by Negative-Strand RNA Viruses Double-Stranded RNA Is Produced by Positive-Strand RNA Viruses and DNA Viruses but Not in Detectable Amounts by Neg. *J Virol.* 2006;80(10):5059–64.
- Van Pesch V, Lanaya H, Renauld JC, Michiels T. Characterization of the Murine Alpha Interferon Gene Family. *J Virol.* 2004;78(15):8219–28.
- Barnes B, Lubyova B, Pitha PM. On the role of IRF in host defense. *J Interf cytokine Res.* 2002;22(1):59–71.
- John Doorbar, Nagayasu Egawa, Heather Griffin CK and IM. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25(1):2–23.
- Cerwenka A, Lanier LL. Ligands for natural killer cell receptors: Redundancy or specificity. *Immunol Rev.* 2001;181:158–69.
- Morrison LA, Zhu LI, Thebeau LG. Vaccine-Induced Serum Immunoglobulin Contributes to Protection from Herpes Simplex Virus Type 2 Genital Infection in the Presence of Immune T Cells. *J Virol.* 2001;75(3):1195–204.
- Cantin EM, Hinton DR, Chen J, Openshaw H. Gamma interferon expression during acute and latent nervous system infection by herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 1995;69(8):4898–905.

23. Posavad CM, Huang ML, Barcy S, Koelle DM, Corey L. Long term persistence of herpes simplex virus-specific CD8(+) CTL in persons with frequently recurring genital herpes. *J Immunol.* 2000;165(2):1146–52.
24. Milligan GN, Bernstein DI. Interferon-gamma enhances resolution of herpes simplex virus type 2 infection of the murine genital tract. *Virology.* 1997;229(1):259–68.
25. Chew T, Taylor KE, Mossman KL. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses.* 2009;1(3):979–1002.
26. Retamal-Díaz AR, Suazo PA, Garrido I, Kalergis AM, González PA. Immune evasion by herpes simplex viruses. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(1):84–96.
27. Bascones-Martínez A, Pousa-Castro X. Herpesvirus. *Av Odontostomatol.* 2011;27(1):11–24.
28. Boehmer PE, Lehman IR. Herpes Simplex Virus Dna Replication. *Annu Rev Biochem.* 1997;66(1):347–84.
29. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol [Internet].* 2013;5(1):1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jom.v5i0.22766>
30. Yamada S ichi, Kameyama T, Nagaya S, Hashizume Y, Yoshida M. Relapsing herpes simplex encephalitis: Pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):262–4.
31. Moreno CL, Uribe MG, Prada DM. Encefalitis herpética: Un caso en la unidad de cuidado intensivo (UCI) pediátrica del Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá. *Acta Neurol.* 2004;20(2):85–9.
32. Roos K. Encephalitis. *Neurol Clin.* 1999;17(4):813–33.
33. Centanaro G, Pinzón OE, Vega D. Imágenes en encefalitis herpética: Presentación de un caso y hallazgos en tomografía axial computarizada. *Acta Neurol Colomb.* 2004;20(2):77–84.
34. Frosch Matthew P, Anthony Douglas C, de Girolami Umberto. Sistema Nervioso Central. En: Kummer V, Abbas A, Fausto Nelson, Aster J, editores. *Patología estructural y funcional.* 8th ed. España: Elsevier; 2010. P. 1279–1344.
35. Brownell B, Tomlinson A. Viral diseases of the central nervous system. In: Corsellins J, Duchon L, editores. *Greenfield's neuropathology.* 9th ed. New York: CRC Press; 2015. p. 260–303.
36. Fomsgaard A, Kirkby N, Jensen IP, Vestergaard BF. Routine diagnosis of herpes simplex virus ( HSV ) encephalitis by an internal DNA controlled HSV PCR and an IgG-capture assay for intrathecal synthesis of HSV antibodies. *Clin Diagn Virol.* 1998;9:45–56.
37. Sener R. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph.* 2001;25(5):391–7.
38. Salamano R, Ormaechea R, Perna A, Lorenzo J, Dansilio S, Ketzoian C, et al. Encefalitis herpética, a propósito de un caso clínico (importancia del diagnóstico y tratamiento precoz). *Rev Med Uruguay.* 1999;15:66–70.
39. Sauerbrei A, Eichhorn U, Hottenrott G, Wutzler P. Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Clin Virol.* 2000;17:31–6.
40. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of Herpes Simplex Encephalitis : Application of Polymerase Chain Reaction to Cerebrospinal Fluid from Brain-Biopsied Patients and Correlation with Disease. *J Infect Dis.* 1995;171:857–63.
41. Kouri V, Suárez C, Resik S, García S. Detección de herpesvirus en pacientes inmunocomprometidos con meningoencefalitis , mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Cuba Med Trop.* 1998;50(3):186–90.
42. Shi X, Wu R, Shi M, Zhou L, Wu M, Yang Y, et al. Simultaneous detection of 13 viruses involved in meningoencephalitis using a newly developed multiplex PCR Mag-array system. *Int J Infect Dis [Internet].* 2016;49:80–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.05.023>
43. Ziyaeyan M, Alborzi A, Borhani Haghighi A, Jamalidoust M, Moeini M, Pourabbas B. Diagnosis and quantitative detection of HSV DNA in samples from patients with suspected herpes simplex encephalitis. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(3):211–4.
44. Silva MTT. Viral encephalitis. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2013;71(9B):703–9.
45. Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, Versalovic J. Differences in Laboratory Findings for Cerebrospinal Fluid Specimens Obtained from Patients with Meningitis or Encephalitis Due to Herpes Simplex Virus ( HSV ) Documented by Detection of HSV DNA. *Clin Infect Dis.* 2002;35(4):414–9.
46. Anderson NE, Powell KE, Croxson MC. A polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid in patients with suspected herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;250:520–5.
47. Aurelius E, B J, B S, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1991;337(8735):189–92.
48. Tang Y, Mitchell PS, Espy MJ, Smith TE, Persing DH. Molecular Diagnosis of Herpes Simplex Virus Infections in the Central Nervous System. *J Clin Microbiol.* 1999;37(7):2127–36.
49. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, Meyding-Lamadé U, Steinvorth S, Hacke W, et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology.* 1997;48(5):1341–6.
50. López P, Alonso R, de Egea V, Usabillaga R, Muñoz P, Bouza E. PCR for Detection of Herpes Simplex Virus in Cerebrospinal Fluid : Alternative Acceptance Criteria for Diagnostic Workup. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):2880–3.
51. Kuypers J, Boughton G, Chung J, Hussey L, Huang ML, Cook L, et al. Comparison of the Simplexa HSV1 & 2 Direct kit and laboratory-developed real-time PCR assays for herpes simplex virus detection. *J Clin Virol [Internet].* 2015;62:103–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.11.003>
52. Demaerel P, Wilms G, Robberecht W, Johannik K, Van Hecke P, Carton H, et al. MRI of herpes simplex encephalitis. *Neuroradiology.* 1992;34(6):490–3.



53. Illis L., Taylor F. HERPES-SIMPLEX ENCEPHALITIS Wessex Neurological Centre , Southampton University change of the whole record , irrespective of any Hospitals described include : periodic delta bursts at fairly with idoxuridine was reported , s- The electroencepha- activity. *Lancet*. 1972;229(7753):718–21.
54. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493–508.
55. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. *Antiviral Res*. 2006;71(2–3 SPEC. ISS.):141–8.
56. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex: Encephalitis children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(1 SPEC. ISS.):17–23.
57. Baringer JR. Herpes Simplex Infections of the Nervous System. *Neurol Clin*. 2008;26(3):657–74.
58. Sagnier S, Poli M, Debruxelles S, Renou P, Rouanet F, Sibon I. High-dose acyclovir combined with foscavir (foscarnet) in the management of severe herpes simplex virus meningoencephalitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(4):240–2.
59. Ronhkamm R. Neurological Syndromes. In: Ronhkamm R, editores. *Rohkamm, Color Atlas of Neurology*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publisher; 2004. p.236.
60. Landry ML, Greenwold J, Vikram HR. Herpes Simplex Type-2 Meningitis: Presentation and Lack of Standardized Therapy. *Am J Med*. 2009;122(7):688–91.
61. Todeschi J, Gubian A, Wirth T, Proust F, Cebula H. Multimodal management of Herpes Simplex Encephalitis : a case report and a literature review. *Neurochirurgie*. 2018; S0028-3770(17):30181-9.
62. Maraş Genç H, Uyur Yalçın E, Sayan M, Bayhan A, Öncel S, Arisoy ES, et al. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy. *J Clin Virol*. 2016;80:87–92.
63. Li T, Liu L, Wu H, Chen S, Zhu Q, Gao H, et al. Anti-herpes simplex virus type 1 activity of Houttuynoid A, a flavonoid from *Houttuynia cordata* Thunb. *Antiviral Res*. 2017;144:273–80.
64. Knapp JM. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues*. 2005;16(2):199–211.
65. Singhi P, Saini AG, Sahu JK, Kumar N, Vyas S, Vasishta RK, et al. Unusual Clinical Presentation and Role of Decompressive Craniectomy in Herpes Simplex Encephalitis. *J Child Neurol*. 2015; 30 (9): 1204-7. doi: 10.1177/0883073814546688
66. Safain MG, Roguski M, Kryzanski JT, Weller SJ. A review of the combined medical and surgical management in patients with herpes simplex encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:10–6.
67. Alonso-Vanegas MA, Quintero-López E, Martínez-Albarrán AA, Moreira-Holguín JC. Recurrent Herpes Simplex Virus Encephalitis After Neurologic Surgery. *World Neurosurg*. 2016;89:731.e1-731.e5.

