

Manifestaciones neurológicas del herpes virus simple y varicela zóster

Neurological manifestations of herpes simplex virus and varicella zoster

Lina Lancheros Pineda (1), Oscar Bernal-Pacheco (2)

RESUMEN

El espectro de manifestaciones neurológicas secundarias a la infección por la familia de virus *Herpesviridae* es heterogénea, depende de factores ambientales, de la susceptibilidad inmunológica del huésped (infección de por vida) y la susceptibilidad genética, entre otras variables. Así, el compromiso puede ser fatal en ausencia de un rápido diagnóstico y tratamiento. El objetivo de revisar la neuroinfección por herpesvirus tipo 1 (HSV-1), tipo 2 (HSV-2) y virus de la varicela zóster (VVZ) es profundizar en aquellas manifestaciones clínicas que generan compromiso del sistema nervioso central y periférico, así como contribuir a una detección y confirmación temprana de la infección, establecer un enfoque terapéutico adecuado, que depende del compromiso clínico, y, finalmente, minimizar las complicaciones y secuelas neurológicas a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: virus; HSV-1; HSV-2; virus VZ; sistema nervioso central; sistema nervioso periférico (DeCS)

SUMMARY

The spectrum of neurological manifestations secondary to infection by the family of viruses *Herpesviridae* is heterogeneous depending on environmental factors, susceptibility host immunological (infection for life), genetic susceptibility among other variables. Thus, the compromise can be fatal in the absence of prompt diagnosis and treatment. The objective of reviewing neuroinfection by Herpes virus type 1 (HSV-1), type 2 (HSV-2) and virus varicella zoster (VVZ) is to delve into those clinical manifestations that generate central and peripheral nervous system involvement, seeks to detect and confirm early, and likewise establish an adequate therapeutic approach that depends on the clinical commitment, ultimately minimizing long-term neurological complications and sequelae term.

KEYWORDS: viruses; HSV-1; HSV-2; varicella zoster virus; central nervous system; peripheral nervous system (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

La familia *Herpesviridae* está constituida por ocho tipos de herpes que afectan al humano, de los cuales se consideran neurotrópicos (subfamilia *Alphaherpesvirinae*) el HSV-1, el HSV-2 y el VZV. Estos tres varían en su estructura, pero tienen casi un 70% de homología genómica, con diferencias en expresión antigénica (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), varios miles de millones tienen una infección por herpes

oral (HSV-1), mientras que aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo tienen herpes genital; así, se observa que el HSV-2 aumenta el riesgo de contraer el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de dos a cuatro veces. En personas menores de 50 años, alrededor del 67% tiene infección por HSV-1, en tanto que el 13% entre 15 y 49 años tiene infección por HSV-2, sin variaciones en género, geográficas o estacionales, lo que sí ocurre con otros virus como los *Arboviridae*. Por consiguiente, sin importar las

(1) Residente de Neurología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia; Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

(2) Docente del Postgrado de Neurología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia; Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

manifestaciones clínicas, se debe siempre preguntar acerca de estas variables tanto al paciente como a los acompañantes (2).

En cuanto al VVZ, la varicela es la infección primaria en el 90% de los casos. Las diferencias con los dos anteriores son varias: se presenta antes de la adolescencia, no obstante, en muchas áreas del trópico la presentación es de forma tardía y con mayor frecuencia en adultos. Estas variaciones epidemiológicas pueden relacionarse con diferencias de densidad de población, condiciones sociales (nivel socioeconómico bajo y un 80% de seropositividad), diferencias en la transmisibilidad, termolabilidad del virus (invierno-primavera, con tendencia a las epidemias cada dos a cinco años), factores individuales (edad avanzada, inmunocomprometidos y embarazo), o combinación de todas (1,3).

La naturaleza extendida de la infección al sistema nervioso se debe en gran parte a la capacidad de establecer una infección latente durante la vida del huésped humano en el sistema nervioso periférico (SNP) y en los ganglios de la raíz dorsal (GRD). La encefalitis esporádica en adultos es la causa más frecuente de HSV-1, con una incidencia entre uno y tres casos por millón/habitantes, mientras que el HSV-2 produce principalmente meningitis, con cifras no muy claras dado que el curso clínico tiene menos complicaciones y mejor pronóstico. El VZV es el segundo virus que con mayor frecuencia causa encefalitis o meningitis posteriormente a su reactivación (herpes zóster y ganglionitis), puede dejar graves secuelas e incluso ser fatal (1,3).

En América Latina se registra un número creciente de casos de meningoencefalitis relacionados con herpesvirus, en reportes del 2016 se encuentra un caso por cada 250 000 a 500 000. Los informes en Colombia no son concluyentes, con una prevalencia y una incidencia prácticamente desconocidas. Sin embargo, en un estudio epidemiológico realizado en el departamento de Córdoba, hasta el 18,6% presentaba VHS-1 y 2, en tanto que el 0,8% tenía VVZ, con coinfecciones hasta el 2,5% por VHS-VZV y una letalidad hasta del 20% de los casos (4).

El objetivo de esta revisión es resaltar las manifestaciones clínicas neurológicas de las infecciones por herpesvirus simple tipo I-II y varicela zóster, así como detectarlas y tratarlas tempranamente, para minimizar sus complicaciones y secuelas neurológicas a largo plazo.

FISIOPATOLOGÍA

Los virus ingresan al sistema nervioso por dos mecanismos principales: diseminación hematogena (lesiones distales-ruta placentaria) y neuronal (nervio olfatorio y trigémino con predilección de corteza orbitofrontal y temporal). Después de la infección inicial del epitelio en el área expuesta, el virus ingresa a los extremos de las neu-

ronas sensitivas y alcanza el cuerpo celular por transporte retrógrado a través de axones. La replicación del virus en la neurona conlleva activación de respuestas inmunitarias del huésped, citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-6, IL-12, IL-8, macrófagos, proteína 1- α (MIP-1 α)) y quimiocinas de ligando (CCL5-CXCL10) con migración de linfocitos periféricos. En el caso de la encefalitis, los linfocitos circulantes son reclutados por los astrocitos, oligodendrocitos y microglía, donde los receptores de reconocimiento de patrones específicos (PRR), como son los receptores tipo TOLL, reconocen estructuras invariantes de herpesvirus (ácidos nucleicos y patrones moleculares asociados con patógenos-PAMP) tanto extracelular (TLR2, TLR4- se une a los componentes lipoproteicos), como intracelular (TLR3, TLR9- compartimentos endosomales), con posterior activación de señalizaciones intracelulares: factor nuclear κ B (NF- κ B) e IFN-I y reconocimiento del dsDNA del HSV citosólico (5,6).

La microglía media la eliminación de moléculas neurotóxicas, con mayor expresión de óxido nítrico y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), alterando la homeostasis del cerebro. La capacidad de establecer una infección latente, que se define como la presencia del genoma viral en el tejido del huésped sin producción de partículas virales infecciosas, puede conllevar la reactivación de la latencia viral, donde los viriones recién replicados en los ganglios sensitivos se someten a un transporte anterógrado a lo largo de los microtúbulos para alcanzar las células epiteliales, con diseminación axonal resultante a través del nervio trigémino (ganglio de Gasser) hacia los lóbulos frontal y temporal, además del cerebelo, el bulbo olfatorio y el hipocampo, con replicación de crecimiento neuronal, infiltración de células T CD8 + y CD4 + y posteriormente exocitosis de vesículas grandes, lo que da como resultado la lisis de la célula infectada, necrosis y apoptosis dentro de los siete días posteriores a la infección. La activación microglial prolongada puede durar hasta 30 días después de la infección, donde citocinas tales como TNF- α , IFN- γ e IL-1 β pueden afectar la barrera hematoencefálica, exacerbando con ello la inflamación cerebral, con efectos sinérgicos entre TNF- α e IFN- γ que conducen a un aumento de la neurodegeneración y la desmielinización (7,8).

La reacción inflamatoria con infiltrado de predominio linfocitario, o desmielinización con macrofagia, conlleva un aumento de la presión intracraneal, que alcanza su punto máximo a los 12 días, con ruptura de pequeños vasos y simultáneamente presencia de inclusiones intranucleares en la oligodendroglia (inclusiones de Cowdry tipo A), lo que generan una vasculomielinopatía diseminada. Esta reacción hiperérgica genera necrosis fibrinoide de tipo agudo o granulomatosa, con desarrollo de complejos inmunes, propagación proliferativa aterosclerótica (proceso infla-

matorio crónico) e infiltración del exudado subaracnoideo inflamatorio, lo cual ocasiona una invasión directa de las paredes de los vasos (extensión directa del virus a través de la división oftálmica del nervio trigémino y angéitis de la arteria carótida interna), con vasculopatía necrotizante atribuida a una necrosis hemorrágica intensa cortical-subcortical y perivascular en las regiones temporal medial y orbitofrontal (9). La diapedesis de los glóbulos rojos del cuerpo amigdaloides y el estado procoagulante alterado, inducido por la vasculopatía inflamatoria intensa, pueden causar necrosis de la pared vascular y hemorragia subsiguiente, lo que lleva a la diseminación hematogena al espacio del LCR (9). El flujo de cascada inflamatoria, vasculopatía con vasculitis y sangrado, lleva finalmente a edema focal que aumenta de manera proporcional al ciclo establecido, con encefalitis en un inicio focal y luego difusa que puede llevar a la muerte.

CLÍNICA

Aunque clásicamente se ha descrito cefalea, fiebre y signos meníngeos como la clínica para tener en cuenta, puesto que se asocian con alarma, las manifestaciones neurológicas son muy variadas; la anamnesis y el examen neurológico deben ser exhaustivos. Se pueden observar signos y síntomas que indican la extensión del compromiso parenquimatoso y la severidad, tal como ocurre con el estado de conciencia al ingreso, lo que a su vez puede indicar el pronóstico. En la tabla 1 se resumen las manifestaciones neurológicas.

Encefalitis

Presenta una distribución bimodal (HVS 1-2) < 20 años o > 51 años, con un pico entre los 60 y los 64 años, y VVZ > 50 años, con un pico en la octava década de la vida (tabla 2). Los signos y los síntomas clínicos no son patognomónicos; aunque la confusión o desorientación, la cefalea y la fiebre pueden estar en aproximadamente el 89% de los pacientes, los déficits focales (afasia, hemiparesia, percepción sensorial anormal) y las crisis epilépticas son las manifestaciones más frecuentes. Estas últimas pueden desarrollarse rápidamente, en general, entre uno y cinco días. La alteración del nivel de conciencia se puede observar en casos más graves o avanzados, y en cuanto a la fiebre, aunque es una de las manifestaciones más frecuentes, no es uniforme e incluso al inicio puede estar precedida de un cuadro pseudogripal (1,10-16).

Crisis epilépticas

Hasta el 50% de los pacientes adultos con encefalitis herpética presenta crisis epilépticas. En cuanto a la clasifi-

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas por herpesvirus (HVS-1,2 y VVZ) Fuente: Autores

Fiebre (80%)
Náuseas-emesis (40%)
Disfunción autonómica (37%)
Erupción cutánea (15%)
Cefalea (58-90%)
Confusión o desorientación (72%)
Alteración del estado de conciencia > 24 horas (58%)
Coma (33%)
Cambios en la personalidad / comportamiento anormal (59%)
Afasia / alteración de la articulación del habla (40%)
Rigidez nuchal (5,9%)
Hemiparesia y síndrome hemisensitivo (41%)
Crisis epilépticas (32%-50%)
Meningitis aséptica (36%)
Neuropatía craneal (30-50%)
Hemicorea (> edad pediátrica)
Mielitis (3%)
Radiculitis lumbosacra bilateral (7%)
Neuralgia posherpética (13-38%)
Alteración en la marcha (18%)

ción del tipo de crisis, la mayoría fue de origen focal (65%), seguidas de las generalizadas (23%), y por último la focal, a progresión bilateral tónico-clónica (12%), con alteración de la conciencia (42%) y sin alteración de la conciencia (55%) (17).

El curso clínico puede complicarse por un estado epiléptico refractario en un 29%, donde el nistagmo epiléptico es el único síntoma del estado epiléptico no convulsivo (localización temporoparietooccipital). Se debe hacer monitoreo electroencefalográfico, buscando complejos periódicos de ondas agudas y puntas lentas, denominados descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDS) (figura 1), con episodios de crisis de novo o deterioro neurológico. Las crisis recurrentes dan lugar a un aumento de la presión intracraneal, aumento de la actividad metabólica, acidosis y vasodilatación. El propio virus es capaz de inducir hiperexcitabilidad neuronal, con reducción del umbral de despolarización, y liberación de GABA dentro del circuito límbico y CA3 (mediado por la dinorfina, un transmisor inhibitorio en las fibras musgosas aferentes) del hipocampo (17).

Necrosis retiniana aguda

La presentación clínica tiene un comportamiento bimodal, siendo más frecuente en la tercera década de la vida y en adultos mayores. Clínicamente se observa ojo rojo, dolor

Tabla 2. Manifestaciones de encefalitis por VHS-1,2 y varicela zóster. Fuente: Autores

VHS-1	<ul style="list-style-type: none"> - 90% en inmunocompetentes - Inicio: agudo 1-7 días - Curso: deterioro progresivo > Frecuencia: lóbulos mesial temporal u orbito-frontal - No compromiso de fosa posterior 	<ul style="list-style-type: none"> Participación del sistema límbico o disfunción de la sustancia gris - Alteración del estado de conciencia (49%) <ul style="list-style-type: none"> * Normal 10% * Confusión 31% * Delirio 23% * Somnolencia 15% * Estupor 18% * Coma 3% - Trastorno cognitivo (14%) - Trastorno de personalidad o del comportamiento (73%) - Afasia (62%) - Desorientación (92%) - Hemiparesia (26%)
VHS-2	<ul style="list-style-type: none"> 6,5% en trasplante de médula ósea y SIDA -Curso: fluctuante - Frecuencia: > fosa posterior y tronco encefálico 	<ul style="list-style-type: none"> -Alteración del estado de conciencia (2,7%) -Trastorno cognitivo (1,4%) -Neuropatía craneal (V-VII) -Síndrome motor (hemiparesia) -Síndrome hemisensitivo
VVZ	<ul style="list-style-type: none"> 53% inmunocompetentes 44% inmunosuprimidos 89% erupción cutánea - Curso: variable * Monofásica y autolimitada * Remitente o progresiva 56% ganglionitis del nervio trigémino (> compromiso V1 72%) - Combinación: V1 y V2 (19%) - Combinación V2 - V3 (7%) - Localización: variable 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel de conciencia (escala de Glasgow-GCS) <ul style="list-style-type: none"> * GCS 15 (62%) * GCS 13-14 (30%) * GCS 10-12 (3%) * GCS < 10 (5%) - Coma (4%) - Confusión, desorientación (76%) - Afasia (21%) - Trastorno del comportamiento (41%) - Desaceleración psicomotora - Alucinaciones (13%) - Hemicorea (4%) - Neuropatía craneal múltiple (III, VII, IX, X y XII) (17%) - Síndrome motor o hemisensitivo (19%) - Ataxia (9%) - Trastorno de la marcha (41%)

periorbitario y deterioro de la agudeza visual, con hallazgo de epiescleritis, precipitados queráticos, vasculitis retiniana y necrosis con desprendimiento de retina (18).

Compromiso neurológico por herpesvirus simple tipo II

El compromiso variable, con menos compromiso encefalítico se resumen en la gráfica 1 (18,19).

Compromiso neurológico por varicela zóster

Cualquier neuroeje puede estar implicado, tiende a afectar los sitios cutáneos donde estuvo presente la mayor carga de las lesiones: tórax y cara dentro de la distribución del nervio trigémino. Los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus, anestesia espinal, neoplasias —especialmente linfoma—, terapia con esteroides, agentes inmunosupresores y SIDA (1,3,20); se encuentra con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos y afecta al 0,5% de los pacientes inmunocompetentes.

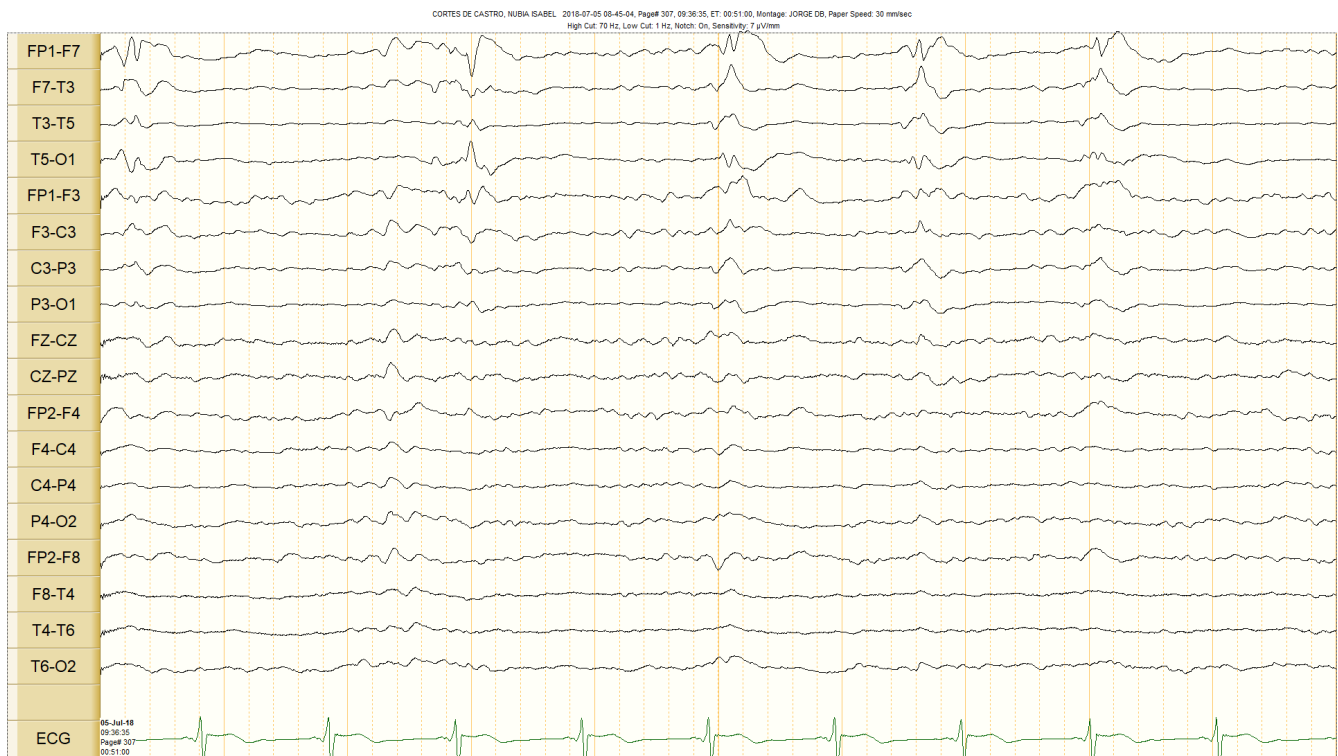
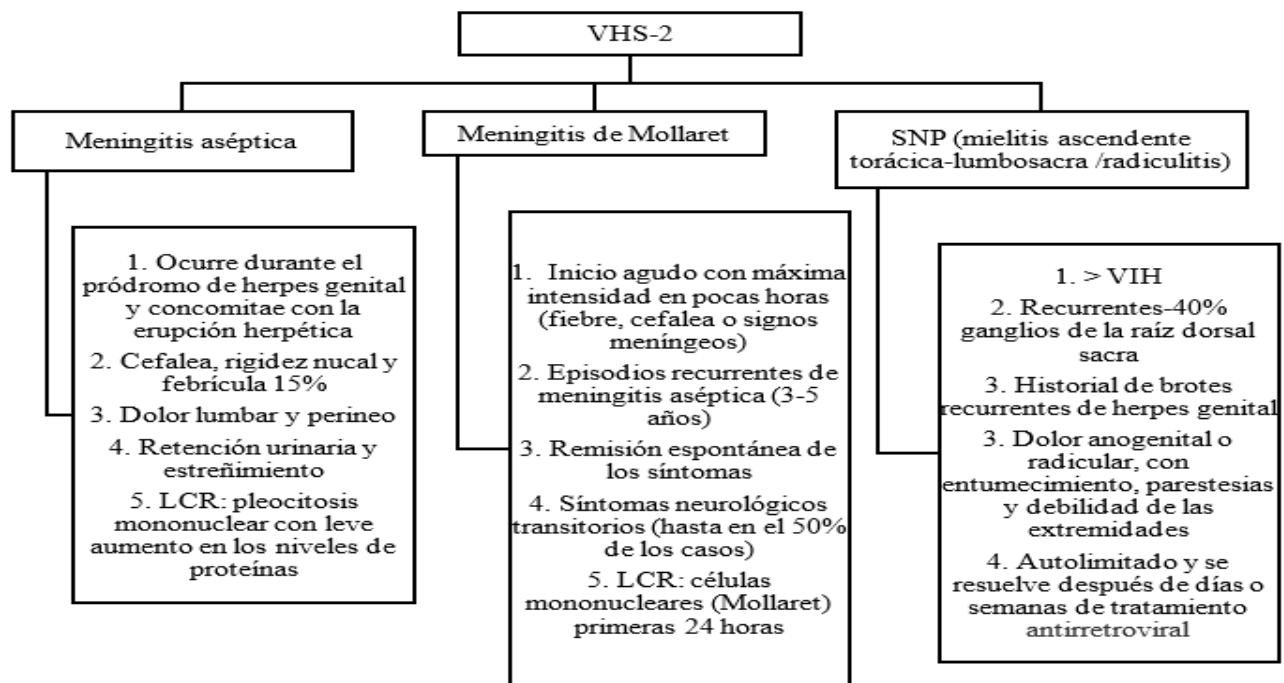


Figura 1. PLEDs en una paciente con compromiso temporal izquierdo (Trazado de los autores)



Gráfica 1. Manifestaciones neurológicas de VHS-2. Fuente: Autores

La neuralgia posherpética es la complicación neurológica más común del herpes zóster. Se define como dolor tipo ardor lancinante, en la distribución de la erupción, que persiste más de 4-6 semanas después del herpes zóster; aumenta con la edad, siendo más susceptibles los pacientes inmunosuprimidos (1,3).

La mielitis y las radiculitis (subaguda-crónica) se han identificado en el 50% de los pacientes, consistentes en paraparesia, alteración de la sensibilidad en el nivel compatible con el segmento de reactivación del VZV y disfunción del esfínter; en este caso la neuritis óptica puede seguir en raras ocasiones como reacción inmunomediada (1,3).

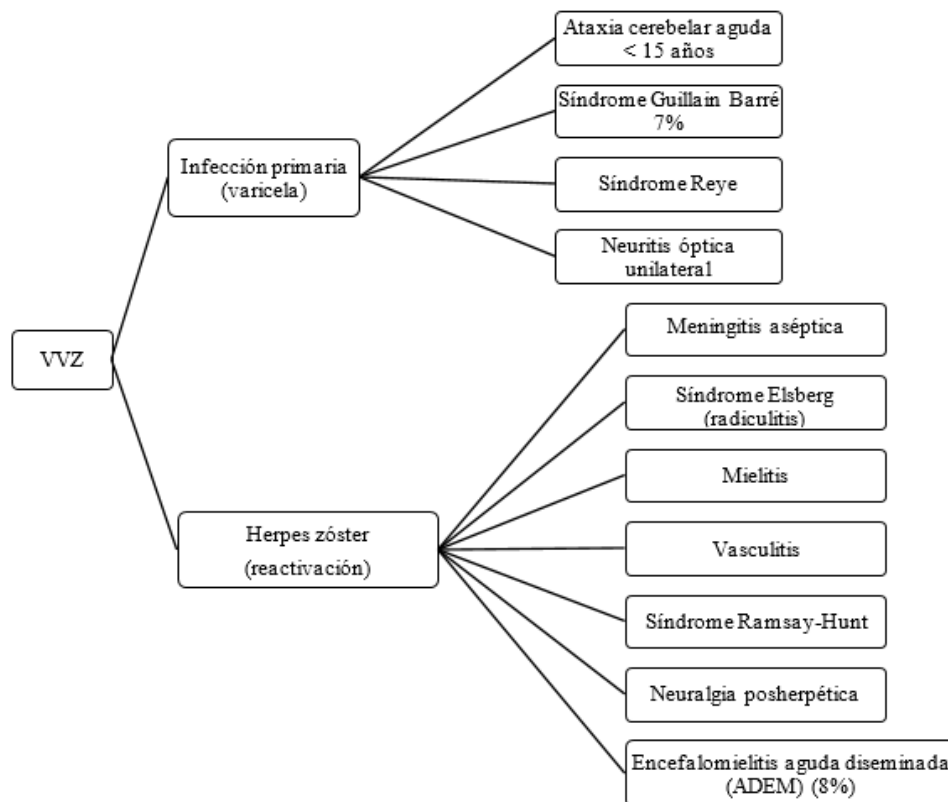
En cuanto a la vasculitis, esta varía en función del tamaño de los vasos sanguíneos afectados: la arteritis granulomatosa unifocal de grandes vasos suele ser un trastorno en pacientes inmunocompetentes, en personas de edad avanzada, en el que se desarrolla isquemia cerebral semanas o meses después del compromiso trigeminal ipsilateral. La vasculopatía multifocal de vasos pequeños suele aparecer en pacientes inmunodeprimidos, se presenta sin lesiones cutáneas y consiste en déficits neurológicos multifocales subagudos acompañados de cefalea, fiebre, cambios comportamentales y episodios de crisis epilépticas (1,3).

El síndrome motor puede ocurrir dentro del primer día hasta cuatro meses, involucrando el segmento que se ve afectado por la erupción: parálisis facial periférica con herpes zóster ótico y erupción dentro del canal auditivo y la piel adyacente (síndrome de Ramsay-Hunt); oftalmoplejía por compromiso de tercer par craneal; y síndrome de debilidad en extremidades en asociación con herpes zóster dentro de los dermatomas cervicales y lumbosacro. La vejiga neurogénica y la pérdida del control del esfínter anal pueden seguir al herpes zóster sacro (gráfica 2) (1,3).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere análisis paraclínicos en general, que incluyen el hemograma, buscando cambios leucocitarios y en plaquetas. De acuerdo con la anamnesis, deben ordenarse paraclínicos tóxicos o metabólicos, y en todo paciente en el que se encuentren lesiones por herpes virus genital debe descartarse infección por VIH; este virus puede producir un cuadro más larvado pero finalmente se puede confundir clínicamente con infección por VHS.

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio después de descartar riesgos de herniación y otras



Gráfica 2. Manifestaciones neurológicas de VZV

complicaciones. En caso de infección por virus, en el citoquímico se puede encontrar hiperproteorraquia moderada o pleocitosis linfocítica ($> 5/mm^3$), con glucosa baja o normal. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha convertido en el estándar de oro para detectar herpesvirus tales como HSV-1, HSV-2 o VZV, pero también Epstein-Barr y citomegalovirus, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99%. Es importante señalar que la ausencia de pleocitosis y una PCR falsamente negativa pueden presentarse al principio del cuadro clínico y en pacientes inmunodeprimidos (2-10 días después del inicio de la enfermedad). Un estudio demostró que el 26% de los pacientes (sanos o inmunodeprimidos) con encefalitis por HSV tenía un recuento normal de glóbulos blancos en el LCR (menos de 5 células/mm³). En caso de encontrarse hematías, debe sospecharse una encefalitis necrotizante aguda con hemorragia que puede no verse claramente en las neuroimágenes. Cuando la sospecha es alta, los pacientes deben continuar el tratamiento y la PCR del VHS debe repetirse en 3 a 7 días. Se puede ver una carga viral de ADN de LCR inicial alta con un tiempo más prolongado de positividad de la PCR, por lo que puede requerir una duración prolongada del tratamiento (1,20).

Neuroimagen

La tomografía computarizada (TC) tiene una baja sensibilidad al principio del curso agudo (< 7 días). Se presenta hipodensidad de las regiones afectadas, típicamente el lóbulo temporal y la ínsula, lo que refleja el edema en la fase aguda o subaguda de la enfermedad y la encefalomalacia en la fase crónica. El sangrado también puede observarse en la TC (14, 20,21).

La resonancia magnética puede mostrar hemorragia, necrosis y edema en los lóbulos temporales mediales, con extensión a otras áreas límbicas, incluidas ínsula, cíngulo y las cortezas frontales inferolaterales; la preservación de los núcleos lentiformes es típica en encefalitis. Es importante reconocer que hasta el 5% de los pacientes con encefalitis tendrá una resonancia magnética normal; por lo tanto, las imágenes por sí solas no deben excluir el diagnóstico puesto que carece de especificidad. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) pueden revelar cambios en la intensidad de la señal (restricción), los cuales son más notorios que los de la inversión-recuperación atenuada por líquido (FLAIR), imágenes ponderadas en T2 o T1. La presencia de hallazgos anormales de imágenes de RM dentro del lóbulo temporal, especialmente en la región inferomedial y la corteza insular, se correlaciona estadísticamente con la positividad de la PCR. El realce parenquimatoso a menudo conforma un patrón irregular o giriforme, con contraste generalmente a los 10 días de síntomas (tabla 3 y figuras 2-4) (21).

Tabla 3. Compromiso neurovascular por VHS-1,2 y varicela zóster. (Realizada por los autores)

ACV isquémico	- Lóbulo temporal en el 10% - Múltiples lesiones isquémicas en el 90%, localizada con mayor frecuencia en la circulación anterior y posterior - Vasculitis cerebral de grandes vasos en el 63% de los casos
Hemorragia	89% lóbulo temporal medial
intracraneal	10% lóbulo parietal y occipital > intraparenquimatoso, ventricular o sub-aracnoideo
Trombosis de	> Seno sagital superior senos venosos

TRATAMIENTO

- La encefalitis es una emergencia médica, el tratamiento con aciclovir intravenoso reduce la mortalidad y la morbilidad ligadas a esta enfermedad. La dosis recomendada es de 10 mg/kg IV cada 8 horas durante 14-21 días, (recomendación de nivel A y calidad de la evidencia de nivel I de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) (22).
- El tratamiento empírico se considera si:
 - El LCR inicial o los hallazgos imagenológicos sugieren encefalitis viral, o dentro de las seis horas posteriores al ingreso si estos resultados no se encuentran disponibles, o si el paciente presenta deterioro progresivo del estado de conciencia (*recomendación de nivel A y calidad de la evidencia de nivel II de las Guías Británicas*) (23).
 - LCR normal, pero persiste la sospecha clínica de encefalitis por VHS o VZV (*recomendación de nivel A y calidad de la evidencia de nivel II de las Guías Británicas*) (23).
 Posteriormente al tratamiento debe repetirse la punción lumbar para confirmar que el LCR es negativo por PCR. Si el LCR sigue siendo positivo, se debe continuar con aciclovir por vía intravenosa, con PCR semanal hasta que sea negativo (*recomendación de nivel B y calidad de la evidencia de nivel II de las Guías Británicas*) (23).
- El aciclovir puede interrumpirse en pacientes inmunocompetentes si:
 - Se ha realizado un diagnóstico alternativo (23).
 - La PCR en LCR es negativa en dos ocasiones con un intervalo de 24-48 horas, y la RM no es característica de encefalitis (23).

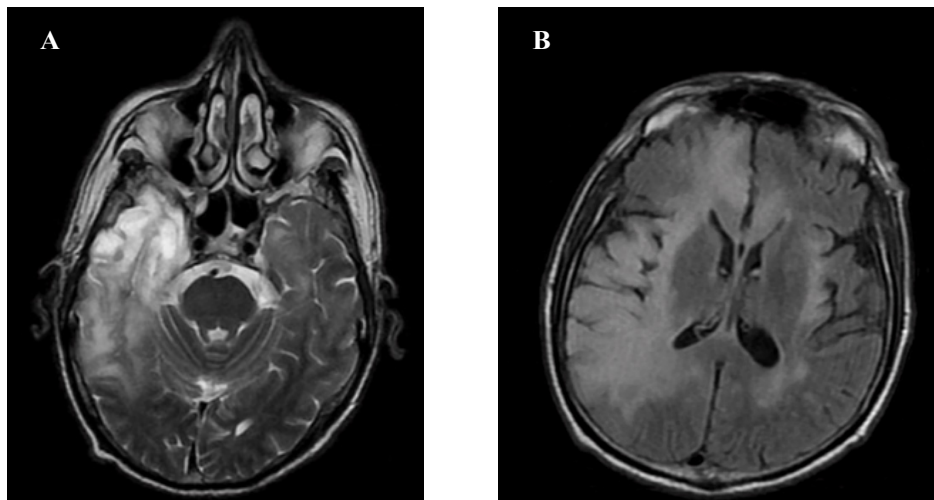


Figura 2. Caso 1: corte axial de RMN en secuencia T2 (A) y FLAIR (B) hiperintensidad temporal y parietal derecha con edema perilesional. Fuente: Autores

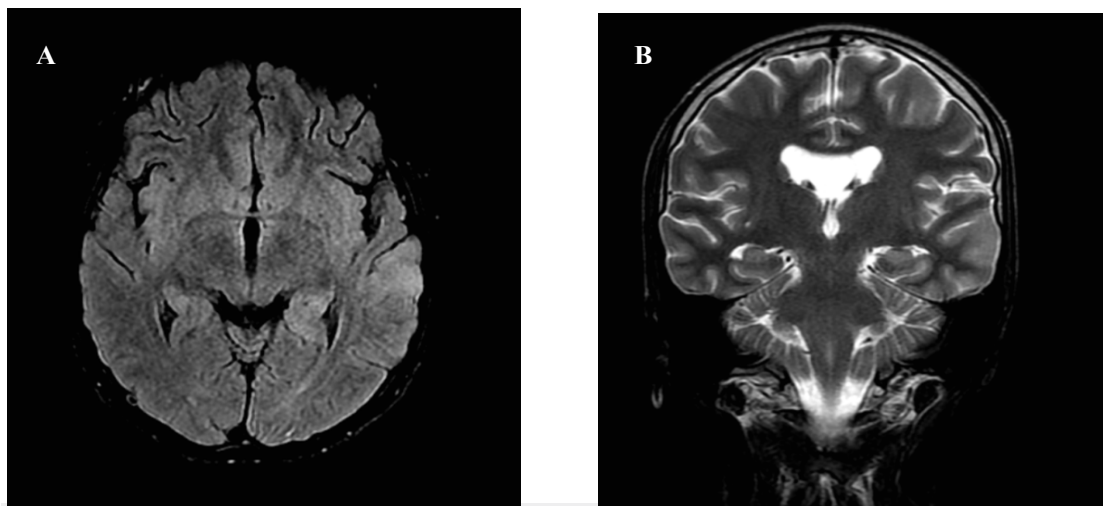


Figura 3. Caso 2: corte axial de RMN en secuencia FLAIR (A) y coronal en T2 (B), hiperintensidad temporal izquierda. Fuente: Autores

- La PCR del VHS en el LCR es negativa > 72 horas después del inicio de los síntomas neurológicos, RMN normal (realizada > 72 horas después del inicio de los síntomas) y un recuento de glóbulos blancos en el LCR < 5 mm³ (*recomendación de nivel B y calidad de la evidencia de nivel III de las Guías Británicas*) (23).

4. Otros tratamientos

- Los corticosteroides no deben usarse de forma rutinaria en pacientes con encefalitis por HSV (22).
- VVZ: ciclo corto de corticosteroides en pacientes con vasculitis (*recomendación de nivel B y calidad de la evidencia de nivel II*) (22,23).
- Foscarnet 90 mg/kg iv cada 12 horas o 60 mg / kg iv cada 8 horas (14).

- Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas (14).

Ajuste renal: la semivida plasmática del aciclovir es de aproximadamente 2-3 horas en pacientes con función renal normal, pero es más prolongada en aquellos con insuficiencia renal, para quienes se debe reducir las dosis, dado que puede precipitarse en los túbulos renales y causar nefropatía obstructiva (14,24).

- CrCl 25-50 ml/min: 10 mg/kg cada 12 horas.
- CrCl 10-25 ml/min: 10 mg/kg cada 24 horas.
- CrCl <10 ml/min: 5 mg/ kg cada 24 horas.

5. Monitorización

En caso de requerir manejo en cuidado intensivo se sugiere seguir las recomendaciones de la tabla 4 (14,24).

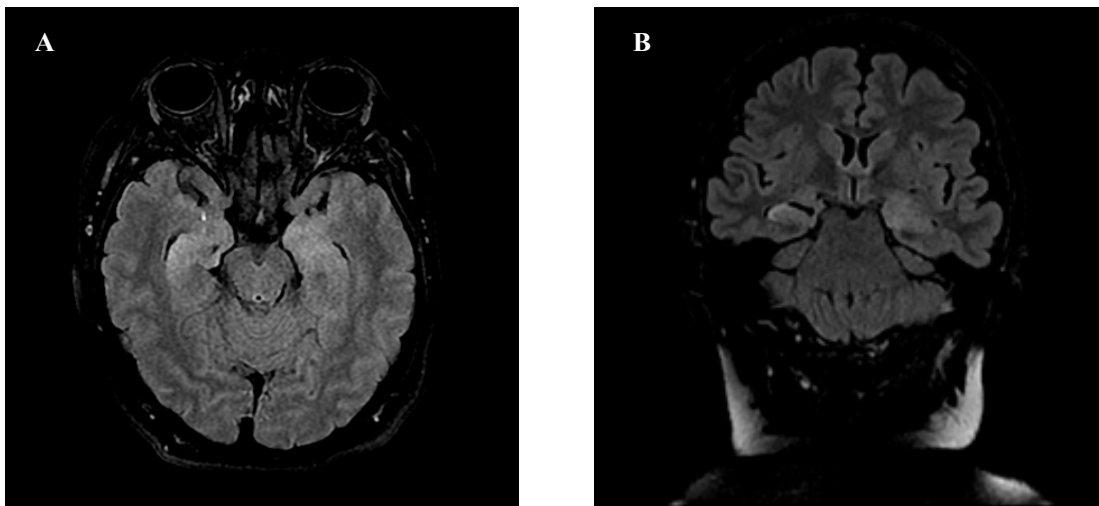


Figura 4. Caso 3: corte axial de RMN en secuencia FLAIR (A) y coronal FLAIR en el que destaca hiperintensidad bitemporal de predominio izquierdo. Fuente: Autores

Tabla 4. Monitorización en UCI. (Realizada por los autores)

1. Garantizar oxigenación, protección de la vía respiratoria, normocapnia, apoyo circulatorio y tratamiento de la pirexia, arritmias cardíacas e inestabilidad autonómica.
2. Administración de aciclovir: infusión lenta durante 1 a 2 horas; previamente se administran líquidos intravenosos para mantener clearance de aproximadamente 75 ml/h.
3. Riesgo de edema cerebral, aumento de la presión intracraneal
 - Manitol 0,25 a 1 g/kg en bolo cada 4 a 6 horas iv
 - Dexametasona 10 mg cada 6 horas iv
 - Solución salina hipertónica 3% (9 ampollas cloruro de sodio + 500 ml SSN 0,9%)
7,5% (18 ampollas cloruro de sodio + 500ml SSN 0,9%)
(Bolos de 250 a 500 ml) - Monitorización de sodio.
4. Crisis epilépticas
 - 4.1. Primera línea anticonvulsivantes:
 - Lorazepam 0,1 mg/kg iv hasta 4 mg por dosis
 - Midazolam 0,25 mg/kg im hasta un máximo de 10 mg
 - Diazepam 0,15 mg/kg iv hasta 10 mg por dosis
 - 4.2. Segunda línea anticonvulsivantes:
 - Fenitoína: 20 mg/kg (velocidad máxima 50 mg/min)
 - Levetiracetam: 40-60 mg/kg - 1000-3000 mg iv (dosis única)
 - Valproato de sodio: 20-40 mg/kg iv máximo 3000 mg iv (dosis única)
- 2.1 Tercera línea (dosis de carga)
 - Propofol: 1-2 mg / kg/hora iv

COMPLICACIONES

Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA

Es una encefalitis autoinmune asociada con psicosis, crisis epilépticas, discinesias, hipoventilación e inestabilidad autonómica, atribuida a anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA. Aproximadamente entre el 10% y el 25% de los pacientes se asocia con HSV-1, con una seroprevalencia de IgG superior al 60% dentro de 3-5 semanas después de la recaída de los síntomas (LCR negativo para HVS, sin nuevas lesiones necróticas y sin respuesta al aciclovir) (25). La síntesis de anticuerpos puede comenzar entre 1-4 semanas (anticuerpos IgG contra receptores sinápticos NMDAR IgG e IgM positivos) después, con mejoría con inmunoterapia (26,27). Es importante destacar que la sintomatología difiere en niños y adultos, con un intervalo de alrededor de 10 días entre el inicio de los síntomas. En cuanto a los niños, la coreoatetosis fue el hallazgo más destacado, seguido de irritabilidad, trastornos del sueño y falta de respuesta. En el paciente adulto se manifiesta con psicosis, comportamiento anormal o disfunción cognitiva, disfunción del habla (reducción verbal o mutismo), crisis epilépticas, discinesias, rigidez o posturas anormales, disfunción autónoma o hipoventilación central (28, 29,30).

El diagnóstico con LCR muestra pleocitosis linfocítica, con resonancia cerebral sin progresión de anomalías en la señal T2 / FLAIR e imágenes ponderadas por difusión (DWI), ni lesiones necróticas (28-30). En cuanto al tratamiento, generalmente se opta con un segundo ciclo de aciclovir de 15-21 días e inmunoterapia (metilprednisolona 1 g al día por 5 días), inmunoglobulina intravenosa (Ig IV 0,4 g/kg/día por 5 días) y plasmáferesis 5-7 ciclos (25); si no presenta mejoría puede tratarse con un ciclo de rituximab (375 mg/kg, semanal, 4 semanas) y ciclofosfamida (pulsos intravenosos mensuales, primera dosis: 500 mg/m², segunda y siguientes dosis: 750 mg/m²) (29). Los mecanismos establecidos son:

1. Lesión cerebral mediada por HSV que expone los anticuerpos al sistema inmunológico, lo que hace que el receptor sea más inmunogénico.
2. Alteración de la respuesta de la proteína desplegada, con el reconocimiento de las células inmunes autorreactivas.
3. Mimetismo molecular secundario.
4. Autoinmunidad sináptica: lisis neuronal viral e inflamación (29).

Secuelas

Se han observado hasta en un 40-50% de los pacientes con encefalitis por HSV. El deterioro cognitivo es variable, con riesgo de demencia a cinco años del 4,6% con HVS-1, sin secuelas neurológicas en pacientes con meningitis por

HSV-2. El deterioro de la memoria reciente y episódica conlleva déficits de consolidación que impiden un nuevo aprendizaje. Las habilidades perceptivas, intelectuales y lingüísticas se conservan. La memoria semántica puede verse afectada, con alteración de identificación visuoespacial (GPS), el dibujo o la clasificación de imágenes de los elementos probados. Se observa una morbilidad considerable, especialmente por episodios de epilepsia y afecciones neuropsiquiátricas en el 24% y el 22%, respectivamente (31). Las alteraciones neuropsiquiátricas incluyen impulsividad, apatía, falta de planificación, perseverancia en la acción, dificultad para realizar cambios en la atención, rigidez, aplanamiento o labilidad emocional. Los síntomas psiquiátricos y conductuales preceden, acompañan y siguen la enfermedad aguda, probablemente relacionado con el compromiso del sistema límbico y las vías amigdalofrontales como irritabilidad, depresión, manía, delirio, alucinaciones, trastornos de ansiedad y episodios disociativos, así como cambios en la sexualidad e hiperoralidad (32).

También se deben considerar teorías acerca de enfermedades neurodegenerativas a largo plazo con una alta probabilidad de causalidad con:

- Esclerosis múltiple (EM): la presencia de infiltración linfocítica autorreactiva multifocal genera afectación de la mielina y los axones. En muestras de tejido, fluidos corporales o células sanguíneas de pacientes con EM, el ADN del VHS fue positivo en el 45,1% de los pacientes, por lo que se reactiva en la sangre durante los episodios clínicos agudos y las recaídas. Los estudios que utilizan HSV-1 recombinante que expresa IL-2 informaron la presencia de células T autorreactivas en el cerebro y la desmielinización del SNC, con porcentajes reducidos de CD8+, lo que podría estar asociado con respuestas deterioradas contra infecciones virales, control deficiente y agotamiento de las células T de la infección por HSV-1 (5,33,34).
- Enfermedad Alzheimer: se presenta con formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Los hallazgos epidemiológicos y experimentales de los últimos 20 años implican la activación repetida del HSV-1 en la patogénesis del deterioro cognitivo leve amnésico (aMCI) y la enfermedad de Alzheimer (EA). El aMCI produce déficits de memoria que no afectan las actividades diarias normales y puede ser prodrómica en EA con deterioro del control emocional, las rutinas diarias y la función. Las placas seniles se forman por la acumulación de beta amiloide (A β) y proteínas tau hiperfosforiladas con alteración de ensamblaje de microtúbulos, plasticidad sináptica y la función de las neuronas (daño sináptico y neurodegeneración). El HSV-1 se co-localiza con A β (produciendo acumulación y reducción de expresión del precursor de la proteína β amiloide), especialmente

en portadores del alelo tipo 4 del gen de la apolipoproteína E, con la presencia de anticuerpos IgM positivos. El compromiso con el sistema límbico (memoria y los procesos cognitivos) se relaciona con patrones de distribución de placa, lo que sugiere que este es un factor de susceptibilidad en enfermedad de Alzheimer (5,34).

PRONÓSTICO

La encefalitis puede alcanzar una mortalidad del 70% en pacientes no tratados, con una mortalidad combinada del 30% en pacientes tratados con antivirales, lo que conlleva

una alta incidencia de secuelas neurológicas. En cuanto al compromiso por meningitis, mielitis, debilidad motora focal, neuropatía craneal múltiple, síndrome de Guillain Barré y neuralgia postherpética, el pronóstico es bueno posteriormente al manejo. La vasculopatía presenta un pronóstico desfavorable en la mayoría de los casos; alcanza una mortalidad de hasta un 25% (1,3).

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

- Steiner I, Benninger F. Manifestations of herpes virus infections in the nervous system. *Neurol Clin.* 2018;36(4):725-38. doi: 10.1016/j.ncl.2018.06.005.
- Virus del herpes simple [Internet]. OMS; 2020 [citado 5 enero 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
- Rabinstein A. Herpes virus encephalitis in adults: current knowledge and old myths. *Neurol Clin.* 2017;35(4):695-705. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.006.
- Tique V, Mattar S, Freire M, Illia E, Camargo F, Vergara O, et al. Epidemiological surveillance of herpes viral encephalitis in Cordoba, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2016;18(4):581-91. doi: 4.10.15446/rsap.v18n4.47517.
- Marcocci M, Napoletani G, Protto V, Kolesova O, Piacentini R, Li Puma D, Lomonte P, Grassi C, Palamara A, De Chiara G. Herpes simplex virus-1 in the brain: the dark side of a sneaky infection. *Trends Microbiol.* 2020;28(10):808-20. doi: 10.1016/j.tim.2020.03.003.
- Agelidis A, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol.* 2015;10(10):1145-54. doi: 10.2217/fvl.15.85.
- Menendez C, Carr D. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. *J Neuroimmunol.* 2017;308:43-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.02.020.
- Doll J, Thompson R, Sawtell N. Infectious herpes simplex virus in the brain stem is correlated with reactivation in the trigeminal ganglia. *J Virol.* 2019;93(8):e02209-18. doi: 10.1128/JVI.02209-18.
- Tonomura Y, Kataoka H, Yata N, Kawahara M, Okuchi K, Ueno S. A successfully treated case of herpes simplex encephalitis complicated by subarachnoid bleeding: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4(310):1-4. doi: 10.1186/1752-1947-4-310.
- Baldwin K, Cummings C. Herpesvirus Infections of the nervous system. *Minneapolis Minn.* 2018;24(5):1349-69. doi: 10.1212/CON.0000000000000661.
- Hauer L, Pikija S, Schulte E, Sztrihla L, Nardone R, Sellner J. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2019;16:19. doi: 10.1186/s12974-019-1409-4.
- Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol.* 2014;60(2):112-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.010.
- Moon S, Kim T, Lee E, Kang J, Lee S, Choi S. Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults. *J Med Virol.* 2014;86(10):1766-71. doi: 10.1002/jmv.23999.
- Bradshaw M, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics.* 2016;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
- Skipuletz T, Pars K, Schulte A, et al. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(238):1-11. doi: 10.1186/s12879-018-3137-2.
- Stahl J, Mailles A. Herpes simplex virus encephalitis update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):239-43. doi: 10.1097/QCO.0000000000000554.
- Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol.* 2012;259(10):2019-30. doi: 10.1007/s00415-012-6494-6.
- Berger J, Houff S. Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection. *Arch Neurol.* 2008;65(5):596-600. doi: 10.1001/archneur.65.5.596.
- Zárate C, Vélez J. Meningitis de Mollaret: reporte de caso. *Infect.* 2013;17(2):103-5. doi: 10.1016/S0123-9392(13)70169-3.
- Tyler K. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;379(6):557-66. doi: 10.1056/NEJMra1708714.
- Smith A, Smirniotopoulos J, Rushing E. From the archives of the AFIP: central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(7):2033-58. doi: 10.1148/rg.287085135.
- Tunkel A, Glaser C, Bloch K, Sejvar J, Marra C, Roos K, Hartman B, Kaplan S, Scheld W, Whitley R. Infectious diseases society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):303-27. doi: 10.1086/589747.

23. Solomon T, Michael B, Smith P, Sanderson F, Davies N, Hart I, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching N. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012;64(4):347-73. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.014.
24. Venkatesan A, Geocadin R. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. *Neurol Clin Pract.* 2014;4(3):206-15. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000036.
25. Llao J, Romero C, Delgado C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev Méd Chile.* 2018;146(3):351-61. 25. doi: 10.4067/s0034-98872018000300351.
26. Salovin A, Glanzman J, Roslin K, Armangue T, Lynch D, Panzer J. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(4):e458. doi: 10.1212/NXI.0000000000000458.
27. Leyboldt F, Titulaer M, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology.* 2013;81(18):1637-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f531.
28. Russell D, Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity. The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurol Neuroimmunol.* 2018;5(4):e471. doi: 10.1212/NXI.0000000000000471.
29. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leyboldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer M, Rosenfeld M, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-57. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
30. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles M, Martínez E, et al. Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760-72. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
31. Hansen A, Vestergaard H, Dessau R, Bodilsen J, Andersen NS, Omland LH, et al. Long-term survival, morbidity, social functioning and risk of disability in patients with a herpes simplex virus type 1 or type 2 central nervous system infection, Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol.* 2020;12:745-55. doi: 10.2147/CLEPS256838.
32. Hokkanen L, Launes J. Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. *Neuropsychol Rehabil.* 2007;17(5):450-77. doi: 10.1080/09602010601137039.
33. Olival G, Lima B, Sumita L, Serafim V, Fink M, Nali L, et al. Multiple sclerosis and herpesvirus interaction. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9):727-30. 33. doi: 10.1590/0004-282X20130160.
34. Duarte L, Fariás M, Álvarez D, Bueno S, Riedel C, González P. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights in to proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. *Front Cell Neurosci.* 2019;13(46):1-23. doi: 10.3389/fncel.2019.00046.