

## Diagnóstico y manejo de la encefalitis herpética: Revisión de la Literatura

Diagnosis and management of herpetic encephalitis: Literature Review

**Karen Dominique Mafla Maza**

ORCID: 0009-0001-6487-2313

Universidad Central del Ecuador

**Mauricio David Ramírez Pineda**

ORCID: 0009-0008-5960-7874

Universidad de las Américas, Ecuador

**Andy Josué Cisneros Muñoz**

ORCID: 0000-0002-9214-0216

Universidad Central del Ecuador

**Joan Luciana Yumancela Yaulema**

ORCID: 0009-0005-2459-6106

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

**Andrés Sebastián Cruz Zambonino**

ORCID: 0009-0007-1976-0906

Universidad Autónoma de Los Andes, Ecuador

**Gabriela Alexandra Toapanta Torres**

ORCID: 0009-0009-4809-2796

Escuela Politécnica de Chimborazo, Ecuador

**Sidney Isabel Jacho Jami**

ORCID: 0009-0006-8967-3309

Escuela Politécnica de Chimborazo, Ecuador

**Rubén Darío Zárate Castillo**

ORCID: 0009-0001-4805-5786

Hospital General de Latacunga, Ecuador

### RESUMEN

Las infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) resultan en frecuentes hospitalizaciones, ocasionadas tanto por los agentes patógenos como por la inflamación que producen. Los síntomas varían según la gravedad y el lugar del proceso inflamatorio, manifestándose con fiebre, alteraciones en el estado de conciencia que pueden ir desde confusión hasta coma, convulsiones que pueden ser focales o generalizadas, y signos neurológicos localizados. Las infecciones virales del SNC asociadas a los virus herpes simple 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) varían en su frecuencia e intensidad. Generalmente, el HSV-1 es responsable de la encefalitis por herpes simple (EHS), representando entre el 5% y el 15% de los casos de encefalitis infecciosa en infantes y adultos. El diagnóstico de encefalitis habitualmente involucra una punción lumbar, salvo que esté contraindicada; además, el electroencefalograma y las imágenes neurológicas son fundamentales. En pacientes con un estado mental alterado, es esencial asegurar las vías respiratorias, proveer soporte ventilatorio y corregir tanto los electrolitos como la presión intracraneal. El aciclovir se recomienda como tratamiento para la encefalitis por HSV. No se ha establecido evidencia concluyente sobre el uso de glucocorticoides en casos de encefalitis por HSV. Aun con los avances en diagnósticos moleculares y terapias antivirales, el pronóstico para la encefalitis herpética sigue siendo desfavorable. Este artículo detalla la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y la gestión actual de la encefalitis herpética.

**Palabras clave:** encefalitis, herpes virus, infección del sistema nervioso central, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Viral infections of the central nervous system (CNS) result in frequent hospitalizations, caused both by the pathogens and the inflammation they produce. Symptoms vary according to the severity and location of the inflammatory process, manifesting with fever, alterations in the state of consciousness that can range from confusion to coma, seizures that can be focal or generalized, and localized neurological signs. Viral infections of the CNS associated with herpes simplex viruses 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) vary in their frequency and intensity. Generally, HSV-1 is responsible for herpes simplex encephalitis (HSE), accounting for between 5% and 15% of cases of infectious encephalitis in infants and adults. The diagnosis of encephalitis usually involves a lumbar puncture, unless contraindicated; additionally, electroencephalogram and neurological imaging are essential. In patients with altered mental status, it is essential to secure the airways, provide ventilatory support, and correct both electrolytes and intracranial pressure. Acyclovir is recommended as treatment for HSV encephalitis. Conclusive evidence regarding the use of glucocorticoids in cases of HSV encephalitis has not been established. Even with advances in molecular diagnostics and antiviral therapies, the prognosis for herpes encephalitis remains unfavorable. This article details the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and current management of herpes encephalitis.

**Keywords:** encephalitis, herpes virus, central nervous system infection, diagnosis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por herpes están bien documentadas desde tiempos de la antigua Grecia. Los virus del herpes son grandes, con ADN de doble cadena, y ocho tipos afectan a los humanos. La encefalitis por virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) es la causa más común de encefalitis fatal esporádica en todo el mundo. El síndrome clínico a menudo se caracteriza por el inicio rápido de fiebre, dolor de cabeza, convulsiones, signos neurológicos focales y alteración de la conciencia. (1)

La detección del ADN del virus del herpes simple en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se considera el estándar de oro para establecer el diagnóstico. La iniciación temprana de aciclovir es crucial para disminuir la morbilidad y mortalidad. Los esteroides pueden ser útiles cuando se inician varios días después de la iniciación de aciclovir a pesar de no encontrarse evidencia robusta sobre ello. La encefalitis por VHS-1 es una enfermedad devastadora con una morbilidad y mortalidad significativas, a pesar de la terapia antiviral disponible. Sin tratamiento, la mortalidad puede llegar hasta el 70%. (2)

## METODOLOGÍA

Para la elaboración del presente manuscrito, se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip® y Scopus® a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: "Encephalitis, Herpes Simplex", "cerebrospinal fluid", "diagnosis", "drug therapy". Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: "metaanalysis", "randomized cotrolled trial", "clinical trial", "review", "systematic review", posteriormente se filtró por los trabajos publicados en los últimos 5 años. La búsqueda arrojó 221 resultados, discriminados de acuerdo a la pertinencia y relevancia de sus títulos, respecto a información que aportara al análisis, considerándose el año de publicación, el tipo de estudio y bibliografía actualizada. Luego de este proceso, se descartaron 170 trabajos mientras que 51 artículos continuaron en el proceso de análisis.

El siguiente paso fue evaluar el resumen en los artículos asociados al manejo diagnóstico y de la enfermedad como tal. Finalmente, 29 publicaciones se seleccionaron para la realización de este artículo de revisión. Es importante recalcar que se evaluó el riesgo de sesgo, el cual ha sido eliminado dado que el enfoque de este estudio es de revisión de literatura basada en evidencia actual. El análisis final se dividió en subtemas: definición, biología del virus, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la encefalitis herpética.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Definición

La encefalitis herpética es una enfermedad del sistema nervioso causada por el virus del herpes simple. Esta enfermedad puede causar inflamación en el cerebro y síntomas como fiebre, dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios en la conducta. Es importante buscar atención médica inmediata si se sospecha de encefalitis herpética, ya que puede ser potencialmente grave. (3)

### Biología del virus

El genoma de la familia herpesviridae es una molécula de ADN bicatenaria que varía en orientación y tamaño según el tipo de virus. Los viriones miden aproximadamente 150 nm y están compuestos por un núcleo con ADN, una cápside deltaicosaédrica con 162 capsómeros, tegumento y una envoltura con glucoproteínas. (3)

El virus generalmente desencadena una respuesta de inmunidad celular para contrarrestar su avance. Los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), como los receptores Toll-like (TLR), presentes en las células del sistema inmune innato, identifican y se enlazan a patrones virales conservados. Los TLR2, TLR3 y TLR9 identifican las glicoproteínas, ARN y ADN del virus, respectivamente, en el proceso de internalización en la célula. (4)

En el citoplasma, sensores como STING, AIM2, IFI16 y la ARN polimerasa-III, conjuntamente con RIG-I y Mda5, detectan estructuras de ARN viral, desencadenando la transcripción de factores como el factor nuclear- $\kappa$ B y la proteína activadora-1. Estos factores controlan la expresión de quimiocinas, citocinas proinflamatorias e interferones de tipo I (IFN- $\alpha$  e

IFN- $\beta$ ). Las proteínas de la familia IRF, especialmente IRF3 e IRF7, regulan fuertemente la transcripción de genes IFN- $\alpha/\beta$  e inducen potentes respuestas antivirales. (4)

La respuesta inmune adaptativa es crucial en la progresión, latencia y control del virus. Los niveles de anticuerpos neutralizantes guardan una relación inversa con la severidad de la enfermedad. Las células TCD8+ son esenciales en la defensa contra virus, principalmente al producir IFN- $\gamma$  y destruir células infectadas. Estas células persisten durante la latencia neuronal, lo que sugiere estimulación antigénica continua. Aunque las células TCD4+ juegan un papel menor, brindan protección liberando IFN- $\gamma$ . Los virus poseen características que evaden la respuesta inmunológica, facilitando la infección, latencia, recurrencia y reactivación. (5)

## Epidemiología

El HSV-1 es, a nivel global, la principal causa de encefalitis esporádica que puede resultar mortal y no muestra cambios estacionales significativos. Entre un 60% y un 90% de los adultos de edad avanzada presenta seropositividad frente al HSV-1. En aquellas comunidades donde la transmisión sexual de HSV-2 es más prevalente, las mujeres suelen afirmar una mayor prevalencia que los hombres y esta se asocia también con la edad. La incidencia de encefalitis herpética cada año es de entre 2 a 4 casos por millón de habitantes a nivel mundial. La infección surge en todos los grupos de edad, y un tercio de todos los casos ocurren en niños y adolescentes. (6)

Un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos entre 2005 y 2010 reveló una seropositividad de aproximadamente 54% para HSV-1 y 16% para HSV-2 en personas de entre 14 y 49 años.

La mortalidad alcanza hasta un 70% en ausencia de tratamiento y persiste entre un 20% y un 30% incluso cuando se administra la terapia adecuada. Aproximadamente entre un 20% y un 50% de los casos de encefalitis son causados por infecciones virales, siendo que los HSV son responsables de un 50% a 75% de estos casos. Aunque todas las edades pueden verse afectadas por la condición, la incidencia es más frecuente y grave entre niños y adultos mayores. Cerca de un tercio de los casos involucra a niños y adolescentes, mientras que la mitad de los pacientes contaban con más de 50 años. Ambos géneros son igualmente propensos a la condición. (8)

## Fisiopatología

El contagio del HSV-1 y HSV-2 requiere contacto cercano entre personas. La infección inicial de la piel o mucosas y la posterior multiplicación viral intraepitelial originan inflamación y daño tisular, lo que lleva a las ampollas características del herpes. El HSV-1 usualmente provoca infecciones iniciales que se manifiestan con lesiones orales (llagas de fiebre), pudiendo dar lugar a un curso recurrente que disminuye en frecuencia, gravedad y duración con el tiempo. Por otro lado, el HSV-2 suele causar lesiones genitales, emergiendo generalmente una o dos semanas tras la infección primaria. Con el tiempo, las recurrencias se suavizan a medida que la inmunidad del huésped se fortalece gradualmente. (9)

Cuando el virus entra al organismo, la barrera hematoencefálica impide inicialmente el acceso del virus y de los anticuerpos al sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, una viremia intensa y ciertas condiciones del huésped pueden permitir que el virus entre a través de leucocitos infectados, moviéndose por los capilares cerebrales y los plexos coroideos. (9)

La infección viral se divide en dos fases principales. En la primera fase, el virus se adhiere a la superficie celular, seguido de su fusión con la membrana plasmática. Esto ocurre gracias a la afinidad del virus por receptores celulares específicos. En la segunda fase, componentes del virión inhiben la síntesis de proteínas del huésped mediante la destrucción de ARNm, beneficiando así al virus al apoderarse de la maquinaria celular. (10)

El transporte del virus hacia el núcleo se da gracias al citoesqueleto, donde puede inducir a la ARN-polimerasa II a producir muchos tipos diferentes de ARNm. La replicación del virus, facilitada por varias enzimas, se lleva a cabo mediante un proceso conocido como círculo rodante. Al final, un 25% del ADN forma nuevos viriones, mientras que el resto permanece en latencia. (10)

Cerca del 30% de la encefalitis herpética simple es consecuencia de una infección primaria, mientras que el resto resulta de reactivaciones o reinfecciones con HSV-1. Se supone que HSV-1 puede atestiguar el cerebro desde el punto inicial de infección periférica por tres vías. La primera es desde el área infectada orofaríngea al cerebro a través de los nervios trigémino o olfativo. El segundo camino implica las mismas rutas neuronales durante una reactivación de infección periférica inicial. El último método supone la reactivación local in situ del HSV-1 latente en el cerebro. (10)

La destrucción neuronal se produce tanto por el efecto directo del virus como por el estado hiperactivo del sistema inmunológico. La encefalitis herpética simple predominantemente afecta los lóbulos temporales y estructuras límbicas

adyacentes. Generalmente se observa congestión meníngea, y en recién nacidos podría presentar un impacto cerebral más diseminado. (11)

Aquellos pacientes inmunocomprometidos podrían experimentar un tipo de compromiso tisular atípico y extensivo, incluyendo áreas como el tronco cerebral, cerebelo y corteza cerebral. (11)

### **Manifestaciones clínicas**

La encefalitis herpética se presenta de forma aguda o subaguda, comenzando frecuentemente con síntomas prodrómicos como fiebre, malestar, dolor de cabeza y náuseas antes de evolucionar hacia síntomas neurológicos graves. La encefalitis por HSV-1 típicamente se manifiesta con alteración mental prolongada con fiebre, cefalea, convulsiones y déficits neurológicos focales. Otros síntomas pueden incluir cambios cognitivos y conductuales, incontinencia, erupciones de distribución dermatomal, meningitis aséptica y, aunque menos común, síndrome de Guillain-Barré y meningitis benigna recurrente. Los cambios conductuales, a veces erróneamente diagnosticados como problemas psiquiátricos, pueden consistir en hipomanía, síndrome de Klüver-Bucy y grados de amnesia. (12)

Fiebre y alteración mental encabezan los hallazgos físicos, acompañados a veces de signos meníngeos y déficits neurológicos como paresias de nervios craneales, hemiparesia, disfasia, ataxia o papiledema, mayormente presentándose en menos de una semana. El síndrome opercular anterior también ha sido registrado como una posible manifestación inicial. (12,13)

La encefalitis por herpes simple en niños se caracteriza por síntomas clínicos como fiebre, somnolencia, cambios en el comportamiento y convulsiones focales o anomalías neurológicas. En los recién nacidos, esta encefalitis suele manifestarse entre la primera y tercera semana de vida, con signos como irritabilidad, letargo, problemas de alimentación y frecuentemente temblores o convulsiones. En muchos casos, aparecen lesiones cutáneas herpéticas. También son comunes las alteraciones en las pruebas hepáticas y la trombocitopenia cuando hay afectación de múltiples órganos. Además, un caso poco común de HSV-2 puede resultar en mielitis. (13)

En pacientes inmunocomprometidos, la encefalitis podría presentarse de manera atípica o con signos poco visibles, reduciendo prodrómica menos evidente y presentaciones neurológicas focales en comparación con los que tienen un sistema inmune competente, lo cual complica su diagnóstico. Por otro lado, ciertos medicamentos que impactan las células T pueden aumentar la predisposición a este tipo de encefalitis. (14)

### **Diagnóstico**

Sin retrasar la terapia, la evaluación debe realizarse con urgencia. Se debe sospechar especialmente en pacientes con fiebre y un sistema inmunológico comprometido. Un diagnóstico de trastorno psiquiátrico erróneo puede ocurrir debido a anomalías cognitivas, conductuales o de personalidad. Para diagnosticar encefalitis herpética, es esencial contar con un historial médico completo y un examen físico. (15)

La anamnesis se enfoca en identificar posibles causas de encefalitis, como el uso de medicamentos inmunosupresores, enfermedades que comprometen el sistema inmunológico, historial reciente de viajes, y exposición a picaduras de mosquitos o pulgas. Es fundamental investigar síntomas como la pérdida de peso, fiebre, erupciones, y problemas neurológicos o psiquiátricos, incluidos afasia, anomalías conductuales y convulsiones. (15)

Un diagnóstico eficaz dependerá de un examen físico y neurológico detallado. La presencia de problemas con los nervios craneales podría indicar encefalitis en el tronco cerebral, y el patrón de anomalías neurológicas puede ayudar a delimitar el diagnóstico diferencial. Las alteraciones en el movimiento, temblores, y síntomas relacionados con las enfermedades de los ganglios basales podrían señalar cuestiones más graves. En los ancianos y personas con el sistema inmunitario comprometido, la encefalitis resulta particularmente desafiante de identificar. (16)

La encefalitis herpética puede ser confirmada mediante pruebas de laboratorio y neuroimagen precoz. Los análisis sanguíneos de rutina pueden señalar signos de infección o problemas renales, lo que podría requerir el ajuste de la medicación. Los déficits neurológicos focales pueden tomarse su tiempo en ser evidentes en una tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o en imágenes del líquido cefalorraquídeo. Solo la prueba de PCR del HSV o una poco frecuente biopsia cerebral pueden ofrecer un diagnóstico definitivo. (15,16)

#### *Hallazgos de laboratorio*

Se debe realizar distintos exámenes, entre ellos un hemograma completo con diferencial, análisis de electrolitos, y

evaluaciones de la función renal y hepática. También se incluyen hemocultivos, prueba de VIH y test treponémico. Además, se aconseja considerar la prueba sanguínea para detectar *Mycobacterium tuberculosis* en personas inmunocomprometidas que tienen un alto riesgo de desarrollar tuberculosis. (17)

### *Punción lumbar*

En casos de encefalitis, la punción lumbar es una prueba útil que proporciona mucha información, a menos que existan contraindicaciones. Se debe extraer aproximadamente 10 ml de líquido cefalorraquídeo, evaluando parámetros como presión de apertura, células, relación proteína-glucosa, tinción de Gram, KOH, índice de IgG, cultivo bacteriano y diversas PCR (HSV-1/2, VZV, enterovirus, TB), tinta india y antígeno criptocócico (Ver Tabla 1). La encefalitis herpética muestra presión de apertura normal o ligeramente elevada, pleocitosis significativa (>5 células nucleadas/ml o 10-200/mm<sup>3</sup>), aumento de eritrocitos (10-500 U/l), proteínas moderadamente elevadas (50-100 mg/dl) y glucosa normal o reducida (30-40 mg/dl). (17,18)

**Tabla 1. Características del líquido cefalorraquídeo en la encefalitis herpética**

Parámetros	Resultado
Presión de apertura	Normal o ligeramente aumentado
Celularidad	Pleocitosis (>5 células nucleadas/ml o 10-200/mm <sup>3</sup> )
Eritrocitos	Aumentado (10-500/ $\mu$ l)
Proteínas	Ligeramente aumentado (50-100mg/dl)
Glucosa	Normal o disminuido (30-40 mg/dl)

Fuente: obtenido de Rabinstein, 2017.

### *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*

La prueba de PCR ofrece una alta sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%. Puedes realizarla 24 horas después del inicio de los síntomas, permaneciendo positiva durante al menos 5-7 días incluso con tratamiento antiviral. Al inicio de la enfermedad, se pueden presentar resultados falsos negativos. En casos de encefalitis relevante, se administra aciclovir de forma experimental y se repite la prueba de PCR en LCR para HSV en un periodo de 3 a 7 días. (18)

### *Serología*

Las pruebas serológicas de sangre o LCR pueden servir para la evaluación, pero no son relevantes en el diagnóstico o tratamiento inmediato del paciente. Además, las relaciones de anticuerpos entre sangre y líquido cefalorraquídeo, así como sus altos niveles, no tienen utilidad terapéutica. (18,19)

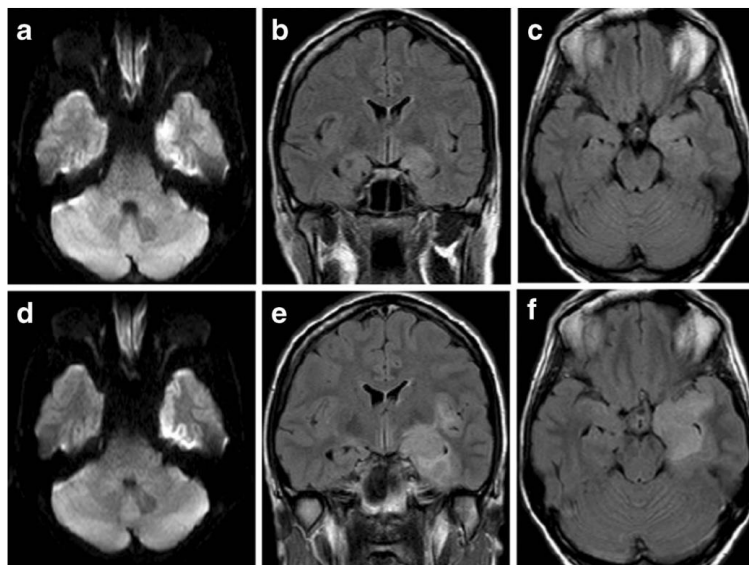
### *Tomografía computarizada y resonancia magnética*

La tomografía computarizada se usa con frecuencia como prueba de neuroimagen en pacientes con encefalopatía para detectar edema, desviación de la línea media cerebral, masas que requieren atención urgente o contraindicación para la punción lumbar. Si bien puede identificar lesiones hipodensas en el lóbulo temporal o frontal a partir de los 3-4 días y detectar el edema o aumento del contraste después de una semana en 25-80% de los pacientes con encefalitis herpética, no permite identificar si la enfermedad es de origen viral y es menos sensible al inicio. (19)

La resonancia magnética, con o sin contraste, es más eficaz para el diagnóstico de la encefalitis herpética, mostrando anomalías casi siempre, a diferencia de la tomografía. En etapas tempranas de la enfermedad, presenta lesiones hiperintensas en la corteza mesiotemporal, orbitofrontal e insular. (19) (Figura 1)

Figura 1. La resonancia magnética de la encefalitis aguda por virus del herpes simple tipo 1 muestra en las imágenes DWI una restricción en el lóbulo temporal mesial izquierdo, lo que se corresponde con hipersensibilidad en las imágenes FLAIR. Al octavo día, a pesar del deterioro clínico, se evidencia un aumento de la restricción y edema en DWI, extendiéndose por la corteza, junto con mayor hipersensibilidad en FLAIR. (Obtenido de: Bradshaw, 2016)

**Figura 1. La resonancia magnética de la encefalitis aguda por virus del herpes simple tipo 1**



Fuente: obtenido de Bradshaw, 2016.

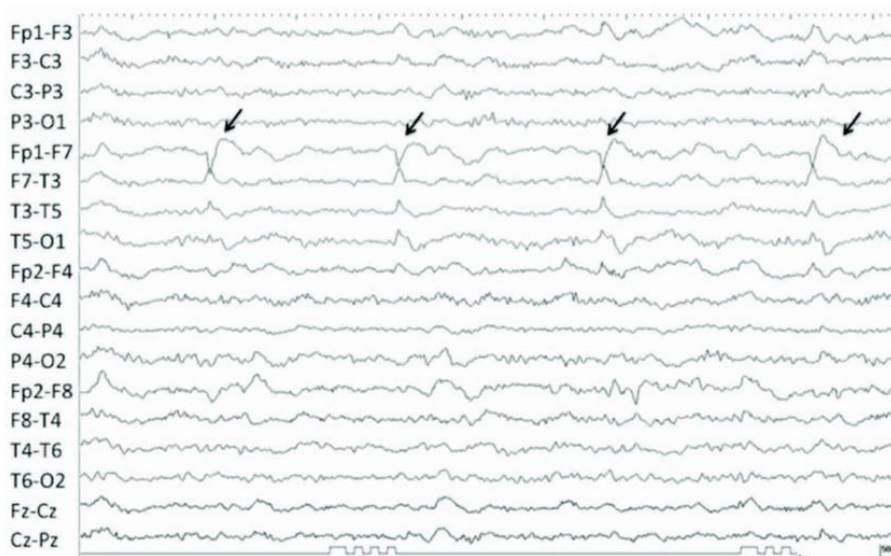
La resonancia magnética de la encefalitis aguda por virus del herpes simple tipo 1 muestra en las imágenes DWI una restricción en el lóbulo temporal mesial izquierdo, lo que se corresponde con hipersensibilidad en las imágenes FLAIR. Al octavo día, a pesar del deterioro clínico, se evidencia un aumento de la restricción y edema en DWI, extendiéndose por la corteza, junto con mayor hipersensibilidad en FLAIR.

*Electroencefalografía*

La electroencefalografía (EEG) muestra una sensibilidad del 84% a patrones anormales en encefalitis herpética simple. Durante los primeros 5 a 7 días, son detectables anomalías focales en el lóbulo temporal, como complejos periódicos, ondas agudas lentas, o actividades lentas generalizadas. Estos patrones, especialmente la secreción epileptiforme lateralizada (PLED) de 2-3 Hz en el lóbulo temporal, junto con un cuadro clínico adecuado, son indicativos de encefalitis herpética. En el transcurso de 2 a 15 días, se pueden observar patrones de ondas agudas periódicas previo a las anomalías visibles en tomografías computarizadas. Los patrones EEG en la encefalitis herpética muestran con lentitud localizada en regiones frontotemporal y occipital, diferenciando de otras formas de encefalitis, respaldando hallazgos previos. (20) (Figura 2)

Figura 2. Características EEG de ondas agudas periódicas (a) y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs) en un paciente con encefalitis herpética (Obtenido de: Sutter, 2015)

**Figura 2. Características EEG de ondas agudas periódicas**



Fuente: obtenido de Sutter, 2015.

Características EEG de ondas agudas periódicas (a) y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs) en un paciente con encefalitis herpética

### Biopsia

En años recientes, las biopsias cerebrales han disminuido gracias a la utilización de la prueba de PCR para HSV en el LCR, que ofrece alta sensibilidad y especificidad. La biopsia cerebral sigue siendo considerada ante casos de encefalitis no diagnosticada donde el paciente no muestra mejoría. (20)

En la tabla 2 se encuentran los criterios para el diagnóstico de la encefalitis herpética.

**Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de encefalitis**

Criterios mayores (debe tener)	Inicio subagudo de pérdida de conciencia, memoria, estado mental o aparición nueva de síntomas psiquiátricos inexplicables
Criterios menores (al menos 2 de los siguientes síntomas para el diagnóstico de encefalitis)	1. Fiebre > 38o C dentro de las 72 horas anteriores o posteriores al inicio de los síntomas prodrómicos 2. Convulsiones (focales o generalizadas) que no están relacionadas con convulsiones anteriores 3. Pleiocitosis (leucocitos > 5/mm <sup>3</sup> ) en el examen del LCR 4. La presencia de inflamación del parénquima cerebral en el examen de neuroimagen (aguda o subaguda)

Fuente: obtenido de Tedyanto et al, 2021.

### Diagnóstico diferencial

Al evaluar a un paciente encefalopático con fiebre y nuevas convulsiones, es crucial considerar la posibilidad de encefalitis por HSV, especialmente debido a su carácter tratable comparado con otras infecciones. Sin embargo, múltiples infecciones pueden imitarlas, por lo que estos hallazgos no son exclusivos. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye (21):

- Encefalitis de otros virus como arbovirus u otros herpesvirus (CMV, EBV, VZV). (21)
- Infecciones de bacterias, micobacterias, hongos, rickettsias, micoplasmas y protozoos que causan abscesos cerebrales. (21)
- Condiciones como el síndrome de Reye, encefalomiелitis aguda diseminada, panencefalitis esclerosante subaguda y neurosífilis (21).
- Tumores cerebrales malignos primarios o secundarios. (21)
- Encefalitis paraneoplásica y autoinmune, y condiciones no infecciosas señaladas como hematoma subdural, lupus, leucodistrofia suprarrenal, vasculitis o neuro-Behçet. (21)

### Tratamiento

#### Manejo inicial

La prioridad inicial en la presentación es identificar y abordar cualquier problema emergente, con énfasis en evaluar rápidamente la estabilidad hemodinámica y respiratoria, especialmente si hay un nivel de conciencia reducido. Es crucial detectar y tratar rápidamente causas reversibles de encefalopatía como hipoglucemia, hipercapnia o desequilibrios electrolíticos en el contexto de emergencia. Tras estabilizar al paciente, se debe determinar si requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos; indicaciones incluyen un nivel de conciencia bajo, comorbilidades graves y disfunción autonómica. Se sugiere optar idealmente por una UCI neurológica dedicada; si no es posible, considerar una UCI médica o el traslado rápido a la UCI neurológica disponible más cercana. (22)

#### Tratamiento Empírico

Aunque los síntomas clínicos, los resultados de laboratorio, las imágenes radiográficas y los estudios neurofisiológicos pueden indicar encefalitis herpética, no hay una combinación suficientemente sensible para diagnosticarla con certeza. Por esta razón, es imprescindible iniciar el tratamiento empírico con aciclovir en pacientes con encefalitis sin demora, administrando 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 14 a 21 días. No se debe postergar la terapia antimicrobiana debido a evaluaciones diagnósticas. Además, debido a que no siempre es posible descartar la meningoencefalitis bacteriana clínicamente, se recomienda agregar antibióticos de amplio espectro hasta descartar

infecciones bacterianas. Tras empezar el tratamiento, es crucial continuar con la evaluación clínica detallada y revisar la posibilidad de diagnósticos alternativos para evitar conclusiones precipitadas sin diagnósticos confirmados. (23)

### *Medicación antiviral*

El aciclovir intravenoso es la primera opción de tratamiento para la encefalitis herpética, administrado a 10 mg/kg cada 8 horas por 14 a 21 días. Como un análogo de nucleósido, muestra un potente efecto antiviral contra HSV-1, HSV-2 y VZV, siendo además bastante seguro. En las células infectadas, la timidina quinasa del virus convierte el aciclovir en monofosfato, y luego las quinasas celulares lo transforman en trifosfato activo. (24) Este último inhibe preferentemente la ADN polimerasa viral, integrándose al ADN y ocasionando la terminación de la cadena. El aciclovir oral tiene una biodisponibilidad del 15-30 %, con buena penetración en tejidos y una concentración en LCR de alrededor del 50 % de la plasmática. Su vida media es de 2-3 horas en pacientes con función renal normal, pero más prolongada en aquellos con insuficiencia, debiéndose ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina. Aproximadamente el 15 % del aciclovir se une a proteínas séricas, facilitando su eliminación por diálisis. No se requieren ajustes en disfunción hepática. (25)

El aciclovir se elimina a través de filtración glomerular y secreción tubular, lo que puede llevar a su precipitación en los túbulos renales y causar nefropatía obstructiva; este efecto aparece generalmente tras varios días de tratamiento y puede afectar a hasta el 20% de los pacientes, aunque suele ser reversible. Para minimizar este riesgo, monitorizamos la función renal, administramos infusiones lentas de 1 a 2 horas y usamos líquidos intravenosos para mantener la orina en alrededor de 75 ml/h. (26) La neurotoxicidad es poco común, manifestándose como delirio, temblores, mioclonías o incluso coma, pero es más frecuente en quienes ya tienen insuficiencia renal. La toxicidad obliga a ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, especialmente los que están en diálisis. El aciclovir está clasificado como categoría B de riesgo en el embarazo por la FDA, indicando ausencia de riesgos claros para humanos. (25,26)

Aunque rara en la población inmunocompetente, la resistencia al aciclovir ha sido observada, más notablemente en un 30% de aquellos que reciben trasplantes de médula ósea. La resistencia debe considerarse cuando un paciente no responde al tratamiento estándar o empeora clínicamente. Hay tres mecanismos de resistencia: ausencia o reducción de la timidina quinasa, disminución de su fosforilación y menor afinidad de la ADN polimerasa viral por el trifosfato de aciclovir. Esta resistencia puede estar asociada con otras barreras a antivirales similares, como el ganciclovir y el famciclovir. Ante la resistencia al aciclovir, se prefiere el tratamiento con foscarnet, un análogo de pirofosfato y un inhibidor selectivo de la ADN polimerasa viral que no necesita fosforilación para ser activo. (26)

Las directrices recomiendan aciclovir intravenoso de 14 a 21 días para la encefalitis herpética debido a recaídas observadas con tratamientos más cortos. Aunque generalmente se usa este periodo, algunos médicos sugieren repetir la PCR en líquido cefalorraquídeo a los 14-21 días para alargar el tratamiento si persiste positiva, reservando esto para casos complicados o de respuesta insuficiente. Según las guías del Reino Unido, en pacientes inmunocompetentes se puede suspender el aciclovir si hay un diagnóstico alternativo, o si la PCR del HSV en LCR es negativa dos veces con 24-48 horas de diferencia, o si se dan varias condiciones: PCR negativa en LCR tomada >72 horas desde el inicio de síntomas, consciencia intacta, resonancia magnética normal y leucocitos en LCR <5 células/ml. (27)

### *Uso de corticoides*

Los estudios preclínicos y en animales han sugerido que los corticoides podrían ofrecer beneficios en la encefalitis herpética, aunque las pruebas en humanos son limitadas. Mientras el sistema inmunológico del huésped puede dañar el tejido, también suprime la propagación y replicación viral. Debido a los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de los corticosteroides, se teme que faciliten la replicación viral, generando opiniones divididas sobre su uso en la encefalitis herpética. Si bien los esteroides podrían reducir el daño secundario por inflamación, los datos no avalan su uso en encefalitis viral. Sin embargo, hay varias limitaciones, siendo necesarios ensayos controlados para determinar dosis y momentos óptimos, y para identificar grupos que podrían beneficiarse. (28)

## **Complicaciones**

Además de la insuficiencia circulatoria y respiratoria, las complicaciones neurológicas agudas más significativas de la encefalitis incluyen convulsiones y aumento de la presión intracraneal, relacionadas con edema cerebral y herniación. (29)



## CONCLUSIÓN

La infección es la causa principal de encefalitis, representando cerca de la mitad de los casos. El herpes simple tipo 1 es responsable comúnmente, su encefalitis tiene elevada morbilidad y mortalidad, incluso con diagnóstico y tratamiento temprano. La encefalitis herpética es neurodegenerativa y potencialmente fatal, requiriendo aciclovir intravenoso rápidamente en cualquier caso sospechoso o confirmado para minimizar riesgos. Los desafíos del diagnóstico y la frecuencia de casos idiopáticos destacan la necesidad de mejorar nuestro enfoque. Es crucial entender el rol del sistema inmune en el daño al sistema nervioso central y profundizar en los mecanismos subyacentes. Fortalecer el conocimiento sobre la inmunidad del huésped en la patogenicidad del virus puede reducir secuelas graves, alternativa que requiere más investigaciones. Se necesitan estrategias para mitigar déficits neurocognitivos a largo plazo en afectados. Paralelamente, el desarrollo de una vacuna contra HSV, en investigación activa, podría prevenir serias complicaciones de esta infección.

## REFERENCIAS

1. Siciliano V, Rosà T, Del Vecchio P, D'Angelillo A, Brigida M, Longhitano Y, Zanza C, Santoro MC, Candelli M, Franceschi F, Piccioni A. Viral Encephalitis in Adults: A Narrative Review. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17(4):259-267. doi: 10.2174/1574887116666211118141117.
2. Kapadia RK, Tyler KL, Pastula DM. Encephalitis in adults caused by herpes simplex virus. *CMAJ*. 2020 Aug 10;192(32):E919. doi: 10.1503/cmaj.191636.
3. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373.
4. Singh N, Tscharke DC. Herpes Simplex Virus Latency Is Noisier the Closer We Look. *J Virol*. 2020 Jan 31;94(4):e01701-19. doi: 10.1128/JVI.01701-19.
5. Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Feb 12;33(2):e00105-19. doi: 10.1128/CMR.00105-19.
6. Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, Boily MC, Gottlieb SL. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. *BMJ Glob Health*. 2020 Mar 8;5(3):e001875. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001875.
7. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e104169. doi: 10.1371/journal.pone.0104169.
8. Rohani H, Arjmand R, Mozhgani SH, Shafiee A, Amini MJ, Forghani-Ramandi MM. The Worldwide Prevalence of Herpes Simplex Virus Encephalitis and Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk Arch Pediatr*. 2023 Nov;58(6):580-587. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.23007.
9. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373.
10. Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2023 Jun 1;36(3):177-185. doi: 10.1097/QCO.0000000000000922.
11. Wiggers I, Mogensen TH. [Genetics and immunology behind herpes simplex encephalitis]. *Ugeskr Laeger*. 2022 Apr 18;184(16):V11210879. Danish. PMID: 35485776.
12. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
13. Matthews, E., Beckham, J.D., Piquet, A.L. et al. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. *Curr Trop Med Rep* 9, 92–100 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40475-022-00255-8>
14. 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 Jun;60(2):112-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.010.
15. Rabinstein AA. Herpes Virus Encephalitis in Adults: Current Knowledge and Old Myths. *Neurol Clin*. 2017 Nov;35(4):695-705. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.006.
16. Abbuehl LS, Hofmann E, Hakim A, Dietmann A. Can we forecast poor outcome in herpes simplex and varicella zoster encephalitis? A narrative review. *Front Neurol*. 2023 Jun 26;14:1130090. doi: 10.3389/fneur.2023.1130090.
17. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis: A nine-year retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 19;100(46):e27856. doi: 10.1097/MD.00000000000027856.
18. Vaugon E, Mircescu A, Caya C, Yao M, Gore G, Dendukuri N, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Dec;28(12):1547-1557. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.004.

19. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, Xia D, Messenger S, Whitley R, Venkatesan A. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1377-83. doi: 10.1093/cid/civ051.
20. Sutter R, Kaplan PW, Cervenka MC, Thakur KT, Asemota AO, Venkatesan A, Geocadin RG. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2015 Aug;126(8):1524-31. doi: 10.1016/j.clinph.2014.11.006.
21. Tedyanto E, Susilawathi N, Suryapraba A. Herpes simplex virus encephalitis: A literature review. *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie*. 2020. doi: 10.37897/RJN.2021.4.5.
22. Aksamit AJ Jr. Treatment of Viral Encephalitis. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):197-207. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.011.
23. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res*. 2020 Jan 29;9:F1000 Faculty Rev-60. doi: 10.12688/f1000research.20634.1.
24. Gurgel Assis MS, Fernandes Pedrosa TC, de Moraes FS, Caldeira TG, Pereira GR, de Souza J, Ruela ALM. Novel Insights to Enhance Therapeutics With Acyclovir in the Management of Herpes Simplex Encephalitis. *J Pharm Sci*. 2021 Apr;110(4):1557-1571. doi: 10.1016/j.xphs.2021.01.003.
25. Erazo A, Díez L, Ordoñez G, Niño V. Meningoencefalitis por herpes simple: una visión de la infección viral que causa el mayor compromiso cerebral. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 29(3), 148-156. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217273.939>
26. Fillatre P, Mailles A, Stahl JP, Tattevin P; Scientific Committee and Investigators Group. Characteristics, management, and outcomes of patients with infectious encephalitis requiring intensive care: A prospective multicentre observational study. *J Crit Care*. 2023 Oct;77:154300. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154300.
27. Samannodi M, Hansen M, Allana A, Hasbun R. Compliance with international guidelines in adults with encephalitis. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104369. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104369.
28. Hodzic E, Hasbun R, Granillo A, Tröscher AR, Wagner H, von Oertzen TJ, Wagner JN. Steroids for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3603-3615. doi: 10.1007/s00415-023-11715-0.
29. Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Crit Care*. 2015 Sep 21;19(1):345. doi: 10.1186/s13054-015-1046-y.