



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

TÍTULO

“Encefalitis Autoinmune en el Adultos en Centro de Tercer Nivel”

TESIS QUE PRESENTA:

DR. JOSÉ RENÁN PÉREZ PÉREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

NEUROLOGÍA

ASESORES:

DRA. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO

DR. HUGO MORALES BRICEÑO

DR. RAÚL CARRERA PINEDA

México, D.F. Febrero del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

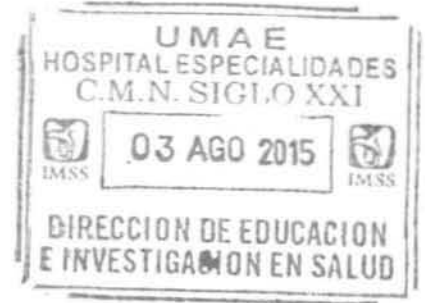
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

(HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS)



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ



JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMA E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

RAÚL PINEDA CARRERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA



DOCTORA

ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO

NEUROLOGIA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

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

FECHA 02/07/2015

DRA. ALEJANDRA CALDERON VALLEJO

P R E S E N T E

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

"ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN ADULTOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL"

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

Núm. de Registro
R-2015-3601-113

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

ÍNDICE

Resumen	1
Datos del autor	2
Introducción.....	3
Antecedentes	4
Fundamentos fisiopatológicos	6
Justificación	9
Planteamiento del problema, objetivos.....	10
Material, pacientes y métodos.....	11
Selección de la muestra y criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión y eliminación	13
Descripción de las variables.....	14
Procedimientos.....	18
Consideraciones Éticas	21
Resultados	23
Discusión y conclusiones	31
Referencias bibliográficas	35
Anexos	38

RESUMEN:

“Encefalitis Autoinmune en el Adultos en Centro de Tercer Nivel”

ANTECEDENTES. La encefalitis es una forma grave de la enfermedad neurológica causada por la inflamación del parénquima cerebral y puede tener diferentes etiologías, siendo las infecciones virales y los trastornos autoinmunes las causas más comunes, sin embargo la causa específica permanece indeterminada en más del 50% de casos. La incidencia anual de encefalitis en todo el mundo se estima en 0,07 a 12,6 casos por cada 100.000 habitantes. Las tasas de mortalidad oscilan entre el 7% y el 18%, con reportes de discapacidad severa en más de la mitad sobrevivientes. De acuerdo al California Encephalitis Project la encefalitis anti rNMDA es la etiología principal en su cohorte, por arriba de las encefalitis de etiología viral. Por otra parte se han detectado casos de encefalitis anti r NMDA en pacientes atendidos de manera inicial en instituciones psiquiátricas catalogados como psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, narcolepsia y depresión. A nivel mundial existen pocos estudios que evalúen esta patología y actualmente se desconoce la incidencia de la encefalitis de causa autoinmune en nuestro país, así como tasa de respuesta a la inmunoterapia y factores pronósticos.

OBJETIVOS. Determinar la frecuencia relativa de encefalitis autoinmune como causa del síndrome encefalítico en el servicio de Neurología del HE CMN SXXI y conocer las características clínicas distintivas de las encefalitis de causa autoinmune e identificar el pronóstico funcional a 3 meses.

MÉTODOS. Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional y de cohortes en el cual se registraron los casos con diagnóstico de síndrome encefalítico atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN S XXI del 01 enero del 2014 al 30 de Junio del 2015. Los datos obtenidos se agruparon de acuerdo al diagnóstico final en Grupo A (encefalitis de causa no autoinmune) y Grupo B (Encefalitis Autoinmune), posteriormente se realizó un seguimiento a 3 meses de los pacientes del grupo B, posteriormente se sometió la información a análisis estadístico de las variables clínicas y sociodemográficas, para el análisis comparativo de las variables nominales se realizó la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas se realizó U de Mann Whitney. Se registró el grado de dependencia y de discapacidad mediante el índice de Barthel y escala de Rankin modificada (mRs).

Resultados: Total de 15 casos, Grupo A (n=7) y grupo B (n=8, 53.3%). En el primero no hubo predominio de género, mientras que en el segundo fue más frecuente en mujeres (62.5%), con una mediana de presentación a los de 20 años (RI 17.5-26.5 años) para grupo B, 45 años (RI 22-66 años) para el Grupo A (p=0.04). Los síntomas prodrómicos se presentaron en 57.2% (n=5) y 87.5% de los Grupos A y B respectivamente. Los síntomas iniciales fueron: cambios de comportamiento, cefalea, ansiedad, alteraciones afectivas y crisis epilépticas. Las discinesias ocurrieron de manera exclusiva en el grupo de encefalitis autoinmune (100%, p< 0.001). En el análisis de LCR se obtuvo una tendencia a obtener valores de proteínas normales en el grupo B (p=0.03), en comparación con el grupo A. La RM fue normal en el 57% y 62% de los grupos A y B respectivamente (p=0.33), el EEG fue anormal e inespecífico en todos los pacientes. En el seguimiento a 3 meses la mediana de hospitalización fue de 43 días (32.2-67.2), y el 50% de los pacientes requirió AMV. No se documentó la presencia de tumor en ningún paciente. Todos los pacientes en grupo B recibieron inmunoterapia inicial y 62.5% recibió inmunoterapia adicional, obteniendo mejoría tras 28 días (12-41). Al ingreso el 87% se clasificó como completamente dependiente, tras 3 meses el 62.5% se clasificó con moderada y 25% se mostró con dependencia leve. El análisis de la discapacidad mostró un grado alto de discapacidad física al inicio con el 87.2% con mRS 5, y el 12.5% restante en mRs, tras 3 meses 12.5% se clasificó en mRs 4 y 75% de los pacientes en mRs 0-2. Se registró recaída de la enfermedad en un paciente.

CONCLUSIÓN: La encefalitis autoinmune contra receptor NMDA fue la causa más frecuente de encefalitis en nuestro centro durante el periodo de tiempo analizado, los pacientes afectados tienen respuesta favorable a inmunoterapia en la mayoría de los casos.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis, síndromes de anticuerpos de superficie neuronal, encefalitis anti NMDA, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

1. Datos del Alumno (Autor)	
Apellido Paterno	PÉREZ
Apellido Materno	PÉREZ
Nombre	JOSÉ RENAN
Teléfono	5538899348
Universidad	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad	FACULTAD DE MEDICINA
Carrera	MEDICINA – ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEUROLOGÍA)
No. de Cuenta	403018811
2. Datos de los asesores	
Apellido paterno	Calderón
Apellido materno	Vallejo
Nombre	Alejandra
Apellido paterno	Morales
Apellido materno	Briceño
Nombre	Hugo
Apellido paterno	Pineda
Apellido materno	Carrera
Nombre	Raúl
3. Datos de la tesis	
Título	Encefalitis Autoinmune en Adultos en Centro de Tercer Nivel
Subtitulo	
No. de páginas	34
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2015-3601-113
REQUISITO UNIVERSITARIO	

“Encefalitis Autoinmune en el Adultos en Centro de Tercer Nivel”

Introducción

Definición: La encefalitis es una forma grave de la enfermedad neurológica causada por la inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, alteración del estado mental, aparición de síntomas neurológicos focales, y crisis convulsivas, ya sea focales o generalizadas.¹ El síndrome encefalítico puede ser tener diferentes etiologías, siendo la infección viral y los trastornos autoinmunes son los más comunes², sin embargo la causa específica permanece indeterminada en más del 50% de casos.¹

Epidemiología: La incidencia anual de la encefalitis en todo el mundo se estima en 0,07 a 12,6 casos por cada 100.000 población.² Las tasas de mortalidad oscilan entre el 7% y el 18%, con reportes de discapacidad severa hasta 56% de los sobrevivientes.³⁻⁵ El costo anual de hospitalización por encefalitis en México se desconoce, pero en E.U. se estima en \$630,000,000 millones de dólares anuales, sin tomar en cuenta costos de rehabilitación y cuidados posteriores a largo plazo.^{6,7} Además en la etapa aguda la gran mayoría de los pacientes requieren hospitalización en unidad de cuidados intensivos.⁸ A pesar de esta elevada morbilidad y mortalidad, todavía es un síndrome poco estudiado y se sabe poco acerca de los factores que pueden afectar el resultado final de los pacientes con encefalitis⁷, siendo la mayoría de los reportes basados en población pediátrica, así como en casos de pacientes con etiología viral y con una frecuencia de pacientes sin diagnóstico etiológico hasta en 40% en centros especializados.⁹⁻¹¹

Antecedentes

En las últimas dos décadas se han empezado a reconocer encefalitis de causa autoinmune⁸ y se sabe que la encefalitis Anti NMDA (anticuerpos contra receptor de N – Metil – D – Aspartato o anti-rNMDA) es la más frecuente¹² y se cataloga dentro de los Síndromes de Anticuerpos Contra Proteínas Sinápticas (SACPS, tabla 1), siendo 2da causa de encefalitis autoinmunes después de la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).¹³ Se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, en edad reproductiva, aunque se puede presentar en hombres y mujeres de todas las edades, muestra una relación Mujer : Hombre de 4:1 y puede presentarse como síndrome paraneoplásico no clásico asociado a Teratoma Ovárico en 60%, tiene de 4 a 5 fases clínicas: pródromos, fase psicótica/convulsiva, fase catatónica y fase hiperkinética¹⁴.

De acuerdo al California Encephalitis Project la encefalitis anti rNMDA es la etiología principal en su cohorte, por arriba de las encefalitis de etiología viral.¹⁵ Por otra parte se han detectado casos de encefalitis anti r NMDA en cohortes de pacientes atendidos de manera inicial en instituciones psiquiátricas catalogados como psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, narcolepsia y depresión.^{16, 17} **Síndrome clínico:** El síndrome catatónico es una de las formas de presentación las encefalitis inmunomediadas contra receptor NMDA (rNMDA)¹⁸, sin embargo el síndrome catatónico y sus manifestaciones son poco reconocidos aun en centros de Psiquiatría y Hospitales de Concentración.¹⁹ De acuerdo el DSM-5, el síndrome catatónico se define por la presencia de 3 o más de las características siguientes: Catalepsia, Flexibilidad Cérea (Flexibilitas cérea), Estupor, Agitación, Mutismo, Negativismo, Posturas, Manerismos, Estereotipias,

Gesticulación, Ecolalia, Ecopraxia.²⁰ No obstante estas éstas características no son las únicas que se pueden encontrar en el síndrome catatónico, ya que al momento se describen alrededor de 50 signos (obediencia automática, verbigeración, impulsividad, agresividad, agitación, aislamiento, ritualismo, comportamiento afectivo, latencia afectiva, afecto plano, ansiedad, comportamiento y emociones compulsivos, labilidad emocional, incontinencia, pérdida de iniciativa, nudismo, mirada fija, Gegenhalten, Mitgehen, Mitmachen, ambitendencia, perseverancia, reflejo de prensión, acinesia, rigidez, hipotonía, discinecias, paracinecias, bradicinecia, movimientos coreoatetósicos, incremento del parpadeo, magnetismo, disminución de los movimientos asociados, alteraciones autonómicas, rechazo a la ingesta de alimentos, lenguaje anormal.²¹

Anti receptor de N-Metil-D-Aspartato
Complejo de anticuerpos contra canales de Potasio dependientes de Voltaje: LGI1 – Caspr2 – DPP6
Anti receptor Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropiónico (AMPA) GluR1/GluR2
Anti receptor metabotrópico glutamatérgico (mGluR1 / mGluR5)
Anti receptor de Glicina (GlyR)
Anti Descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)
Anti receptor GABAB

Tabla 1. Síndromes de Anticuerpos Contra Proteínas Sinápticas

Fases	Pródromos	Psicótica	Convulsiva	Catatónica	Hiperkinética
Características Clínicas	Presente en 70% Fiebre Mialgias Náusea Diarrea Vómito Cefalea Dificultades de concentración	Apatía Miedo Depresión Disfunción cognitiva Alucinaciones Ilusiones Inversión ciclo sueño-vigilia Movimientos coreiformes Ataxia	Crisis convulsivas: Focales (Más frecuente en hombres) Generalizadas (Más frecuente en mujeres) Refractarias. Estado epiléptico	Pérdida de respuesta a estímulos verbales. Desarrollo de catatonia: Mutismo Acinesia Perseverancia motora Crisis Oculogíricas Disautonomías	Inestabilidad autonómica: Arritmias cardíacas Hipotensión Hipertensión Hipoventilación Distermia Crisis oculogíricas Catatonia
Resonancia Magnética	NORMAL (50%) Cambios T2 inespecíficos			ATROFIA	
EEG	Disfunción generalizada Potenciales epileptiformes Patrón: CEPILLO DELTA EXTREMO (presente en 30%)				

Tabla 2. Características clínicas de la encefalitis Anti NMDA

Fundamentos fisiopatológicos: Una de las teorías neurobiológicas de las alteraciones descritas se basa en disfunción del sistema gabaérgico, partiendo de las observaciones del uso de benzodiazepinas para el tratamiento de la catatonia y hallazgos por SPECT con baja perfusión y disminución de la captación de radio ligando GABA-A en sujetos con catatonia^{22,23} y de acuerdo con lo reportado con Dalmau y colaboradores (no es de sorprender que el síndrome catatónico sea una de las manifestaciones más frecuentes de la encefalitis contra receptor NMDA, ya que los anticuerpos existentes en estos pacientes causan una regulación funcional a la baja del sistema Gabaérgico a través de la internalización de receptores NMDA dando como resultado manifestaciones clínicas del síndrome fronto estriatal caracterizado por Psicosis, Discinecias (principalmente faciales y orolinguales) y Catatonia.²⁴

Diagnóstico: El diagnóstico se fundamenta en el cuadro clínico en el contexto de alteraciones agudas del comportamiento, brote psicótico y desarrollo de catatonia

en un paciente previamente sano, excluyendo causas comunes de encefalitis incluyendo por VHS., así como con la determinación de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo y suero, siendo los estudios de imagen cerebral normales en aproximadamente 50% de los pacientes, el resto con cambios inespecíficos.²⁵

El electroencefalograma muestra un patrón disfuncional, la mayoría de las veces con lentitud generalizada, aunque se describe un patrón de Cepillo Delta Extremo, el cual puede estar presente hasta en un 30% de los pacientes, mismo que no se modifica durante el ciclo sueño vigilia y se correlaciona con mayor estancia hospitalaria.²⁶ Las pruebas diagnósticas específicas tiene el objetivo de demostrar la presencia de anticuerpos anti RNMDA, pudiendo demostrarse por inmunofluorescencia indirecta a través de tinciones de especímenes hipocampales murinos. Se describen otras técnicas de inmunoensayo (ELISA), sin embargo no son fácilmente adaptables para a la detección de anticuerpos NMDAR debido a que el epítoto clave (dominio N-terminal) extracelular de la subunidad NR1 es conformacional y por esta razón fue desarrollado el ensayo basado en células, la cual consta de un cultivo de tejidos (HEK293-tejido embrionario renal por sus siglas en Inglés) las cuales son transfectadas con el ADN complementario (ADNc) que representan las subunidades individuales o ensamblados NR1-NR2.^{24,27} Las proteínas afines se sobre expresan y los anticuerpos son detectados por IFI convencional y expresados ya sea como títulos de punto final o unidades de fluorescencia relativa. La prueba se realiza en el suero del paciente y LCR, ya que se ha observado una relación directamente proporcional con el nivel de títulos de anticuerpos en LCR la severidad de la enfermedad.²⁵ Desafortunadamente ésta técnica no se encuentra disponible en la mayoría de los centros en nuestro medio.

Las Bandas oligoclonales son una opción de apoyo para el diagnóstico mientras se obtienen los resultados de la presencia de anticuerpos anti NMDA, ya que se encuentran hasta en el 60% de los casos con un patrón tipo 3, lo que implica síntesis de anticuerpos intratecal y sistémica.¹⁴ Los autoanticuerpos asociados con enfermedades autoinmunes que se dirigen a otros sistemas también pueden causar síntomas neurológicos y encefalopatía (por ejemplo encefalitis de Hashimoto y LES) y los pacientes pueden presentar síntomas neuropsiquiátricos, teniendo títulos altos de anti-ADN de doble cadena (dsDNA).²⁸

Diagnóstico Diferencial: Dentro de los diagnósticos diferenciales se debe tomar en cuenta el antecedente de administración de antipsicóticos típicos (Haloperidol) es el síndrome neuroléptico maligno, en el cual puede haber fiebre, rigidez, discinecias orolinguales, alteraciones autonómicas en conjunto con elevación de CPK por lo que se deberá tener en cuenta la edad del paciente así como manifestaciones de la fase de pródromos.²⁹

Tratamiento: El tratamiento se basa en medidas de soporte, manejo de síntomas psiquiátricos y tratamiento médico específico con inmunoterapia a través de metilprednisonolona IV, inmunoglobulina humana IV o Plasmaféresis, Rituximab y/o Ciclofosdamida.²⁵ Los fundamentos del tratamiento provienen de la base de que la presencia de anticuerpos presentes en las membranas celulares (Proteínas sinápticas) responden a estrategias depletoras de Inmunoglobulina G como Inmunoglobulina Humana Intravenosa, contrario a lo que ocurre en las entidades producidas por anticuerpos contra antígenos intracelulares (encefalitis límbica anti Hu) en la cual la tasa respuesta al tratamiento inmunomodulador es baja.¹³

Los síntomas psicóticos incluyen ilusiones, alucinaciones y agresividad, siendo el tratamiento sugerido para estos síntomas los antipsicóticos atípicos y relacionados a clozapina ya que los antipsicóticos típicos pueden exacerbar el cuadro extrapiramidal.¹⁷

Justificación:

El síndrome encefalítico es una causa frecuente de hospitalización en el Servicio de Neurología del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La mayoría de los pacientes que ingresan con dicho diagnóstico son jóvenes. La causa más frecuente reportada en la literatura de dicha alteración es la encefalitis herpética, que a pesar de tratamiento tiene un mal pronóstico.

En estudios recientes se reporta que la encefalitis autoinmune es más frecuente de lo que se creía previamente. Ésta patología tiene un cuadro clínico muy característico y se trata de una patología tratable y con buen pronóstico si se detecta y trata oportunamente.

A la fecha solo hay reportados en la literatura mexicana 8 casos de encefalitis contra receptor NMDA, de los cuales 7 pacientes son pediátricos y 1 paciente adulto y se desconoce la evolución a largo plazo y factores pronósticos. De acuerdo al Proyecto de Encefalitis de California la tasa de encefalitis autoinmune supera la incidencia de casos de etiología viral por lo que se espera un gran sub registro en la población, ya que la determinación de anticuerpos se superficie neuronal no se hace de rutina.

Actualmente la frecuencia de esta patología en nuestro país y si se detecta la frecuencia de encefalitis autoinmune en nuestro hospital y se comprueba que es mayor a lo esperado, se puede solicitar la determinación de los anticuerpos anti

neuronales y encontrar factores que permitan la identificación oportuna de los casos y su tratamiento más adecuado.

Por tratarse de un Centro de referencia del país, el mejor conocimiento de esta patología nos permitiría modificar nuestros criterios de referencia y permitir que se identifique más oportunamente a los pacientes y se deriven para un mejor tratamiento.

Planteamiento del Problema

Se desconoce la frecuencia de los síndromes contra proteínas sinápticas neuronales (encefalitis autoinmune) en nuestro país, así como así como tasa de respuesta a la inmunoterapia y los factores asociados a mejor pronóstico, existiendo en el mundo pocos estudios que evalúen esta patología y en México solo existe información asilada a través contados de reportes de casos.

Objetivos de la investigación

Objetivos principales: Determinar la frecuencia relativa de encefalitis autoinmune como causa del síndrome encefalítico en aquellos casos tratados en el servicio de Neurología del HE CMN SXXI en el periodo comprendido del 1 enero 2014 al 30 de junio 2015.

Objetivos Secundarios: Conocer las características clínicas distintivas de las encefalitis de causa autoinmune e identificar el estado funcional de los pacientes afectados tras 3 meses de evolución.

Material, Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional y de cohortes en el cual se registraron todos los casos con diagnóstico de síndrome encefalítico atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN S XXI del 01 enero del 2014 al 30 de Junio del 2015. Se incluyeron todos casos de pacientes en los que se determinó la presencia de anticuerpos de superficie neuronal, incluyendo anticuerpos anti NMDA, AMPA, GABA (B), mGluR1, mGluR5, LGI1 y Caspr2 así como para determinación de IgM e IgG para Virus del Herpes Simple y Virus Varicela Zoster.

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de encefalitis pertenecientes al universo de trabajo del Hospital de Especialidades de CMNSXXI.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACIÓN)	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Transversal
Por el tipo de muestreo	No probabilístico
Por la recolección de la información	Retrolectivo
Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	No comparativo

Selección de la muestra:

- a) Tipo de muestreo: Por conveniencia.
- b) Tamaño de la muestra: Todos los pacientes atendidos de manera intrahospitalaria con diagnóstico de encefalitis del Hospital de Especialidades CMN SXXI, en el periodo comprendido del 1° enero del 2014 a 30 de junio de 2015.
- c) Criterios de Selección:
 - I. Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 16 años de edad con síndrome encefalítico admitidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI atendidos durante el periodo del 1° de Enero 2014 al 31 de Mayo del 2016.

II. Criterios de exclusión:

Individuos que a su ingreso contaran con etiología filiada como causa del síndrome encefalítico.

Pacientes con enfermedad autoinmune activa.

Pacientes que hayan recibido inmunosupresores, quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos a su ingreso.

III. Criterios de eliminación: Pacientes con diagnóstico de embarazo contemporáneamente al desarrollo del cuadro clínico.

Descripción de las Variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento a una fecha determinada en el curso del tiempo	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	Descriptiva	Cuantitativa Discreta	Años
Género	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de Hombre y Mujer	Sexo definido por el fenotipo del paciente	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Hombre (H) Mujer (M)
Escolaridad	Tiempo durante el cual un alumno acude a un centro de enseñanza	Nivel de estudios que ha alcanzado un paciente al momento del ingreso a estudio medido en años	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Años
Etiología	Estudio de la causa de una enfermedad o entidad nosológica	Causa directa identificada del síndrome encefalítico	Descriptiva	Cualitativa nominal	Infecciosa Autoinmune No determinada
Síntomas Prodrómicos	Síntoma presentado previo al desarrollo de un cuadro clínico florido.	Síntomas presentados en las 4 semanas previas al desarrollo del síndrome encefalítico.	Descriptiva	Cuantitativa nominal	Resfriado Mialgias Artralgias Depresión Ansiedad
Síntoma inicial	Síntoma presentado como resultado de la primera manifestación del padecimiento.	Síntoma inicial del síndrome encefalítico referido por historia clínica o asentado en hoja de referencia	Descriptiva	Cuantitativa nominal	Crisis epileptiformes Cefalea Sensación febril Alteraciones del estado mental Alteraciones del comportamiento
Tipo de Crisis Epileptiforme	Clasificación basada en la clínica de acuerdo al inicio de los signos ictales.	Clasificación de acuerdo a pérdida o alteración inicial, en compañía de signos motores.	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Crisis focales simples Crisis focales complejas Crisis con inicio Generalizado

Presencia de encefalopatía	Cambios agudos del estado mental.	Nivel de consciencia disminuido o alterado de duración mayor a 24 horas en ausencia de un diagnóstico alternativo.	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Letargo Estupor Coma Cambios de personalidad
Presencia de discinecias	Presencia en asociación temporal con trastornos del movimiento faciales, linguales, cervicales apendiculares.	Presencia de movimientos aleatorios, repetitivo, estereotipados	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Discinecias orolinguales Facio braquiales Focales Segmentarias Generalizadas
Presencia de catatonía	Inicio de signos y síntomas neuropsiquiátricos en asociación temporal con el síndrome encefalítico.	Síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones de comportamiento, cognitivas, afectivas y motoras. Presencia de 3 de 12 signos catatónicos de acuerdo al Manual Estadístico de Desordenes Mentales V edición (DSM-V)	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	1. Catalepsia 2. Flexibilidad Cérea 3. Estupor 4. Agitación 5. Mutismo 6. Negativismo 7. Posturas anormales 8. Manerismos 9. estereotipias 10. Gesticulación 11. Ecolalia 12. Ecopraxia
Presencia Disautonomía	Disfunción del sistema nervioso autónomo (Hipotensión, alteraciones de la frecuencia y ritmo cardíaco, hipertermia, hipotermia).	Variabilidad en la tensión arterial sistólica por más de 15mmHg del basal, o presencia de incremento o decremento de más del 20% de la frecuencia cardíaca basal, temperatura mayor a 38 C° por más de una hora.	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Taquicardia Bradycardia Hipotensión arterial Hipertensión arterial Hipertermia Hipotermia

Parámetros de análisis en líquido céfalo-raquídeo	Análisis bioquímico y citológico de los componentes de líquido cefalorraquídeo.	Cuantificación de proteínas, glucosa y celularidad.	Descriptiva	Cuantitativa Continua	Proteínas en mg/dL Glucosa en mg/dL Células/dL
Hallazgos en Resonancia Magnética de Encéfalo	Hallazgos patológicos en resonancia magnética de encéfalo.	Hallazgos patológicos encontrados en asociación temporal, en secuencias T1, T2, FLAIR, DWI y T1 con gadolínico.	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Realce meníngeo. Hiperintensidad Hipointensidad Restricción a difusión
Presencia de Anticuerpos neuronales	Presencia de anticuerpos contra receptores de superficie neuronal	Presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo o suero contra proteínas sinápticas	Descriptiva	Cualitativa	Presencia o ausencia de : NMDA, AMPA, Kainato, Gaba B, mGlur
Complejo TORCH	Presencia de anticuerpos que indiquen contacto reciente o antiguo.	Determinación en suero de IgM/IgG contra Toxoplasma, rubeola, Herpes simple, Citomegalovirus.	Descriptiva	Cuantitativa continua	Unidades / Litro

Tiempo de hospitalización	Tiempo de estancia hospitalaria debido al síndrome encefalítico	Días de estancia hospitalarias causadas por el síndrome encefalítico de manera directa o indirecta	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Días
Tratamiento recibido	Tipo de tratamiento recibido para el síndrome encefalítico.	Tratamiento administrado para la causa directa del motivo de hospitalización	Descriptiva	Cualitativa	Inmunoterapia Antiviral Antimicrobiano
Respuesta a tratamiento	Mejoría del estado clínico relacionada a la administración de tratamiento	Escala de Rankin modificado al egreso	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Escala de Rankin modificada: 0 – 6
Autonomía tras 3 meses	Estado funcional después del egreso	Estado funcional tras 3 meses del periodo de hospitalización medidos mediante Índice de Barthel	Descriptiva	Cuantitativa discreta	Dependencia total Dependencia severa Dependencia moderada Dependencia leve Independiente

Procedimientos

- a) Captación de pacientes: se registraron todos los casos registrados bajo el diagnóstico de encefalitis o síndrome encefalítico atendidos del Servicio de Neurología del HE CMN Siglo XXI durante en el periodo comprendido del 1° de enero del 2014 hasta el 30 de Junio del 2015.
- b) Obtención de la información: Se obtuvo nombre de los pacientes que ingresaron al servicio de Neurología por síndrome encefalítico en el periodo señalado y se analizaron los expedientes personales, extrayendo información mediante la hoja de recolección de datos, computando en todos los casos el motivo de inicial búsqueda de atención médica ya sea como queja del paciente, del cuidador o familiar testigo durante el desarrollo del cuadro, registrando 5 causas principales: (cambios de comportamiento, cefalea, ansiedad, alteraciones afectivas y crisis epilépticas). Se registró la frecuencia de relativa de crisis convulsivas (ya sea como manifestación inicial o bien de manera subsecuente a lo largo del cuadro clínico), encefalopatía, discinecias, catatonía y disautonomías. De los pacientes con encefalitis autoinmune se registró la impresión diagnóstica inicial, registrando los casos en los que los pacientes recibieron atención por médico Psiquiatra y médico Neurólogo durante su padecimiento, así como el tiempo en el que se recibió dicha evaluación. En todos los casos se registró el número de días de estancia hospitalaria, total de días en unidad de cuidados intensivos y asociación con Neoplasia. En los casos en que la información en el expediente no se especificara se contactó al paciente vía telefónica.

- c) Se corroboró el diagnóstico de de síndrome encefalítico y mediante la aplicación de los siguientes criterios: encefalopatía más uno de los siguientes signos o síntomas fiebre, crisis convulsivas, focalidad neurológica, pleocitosis en LCR o hallazgos electroencefalográficos/radiológicos.
- d) Se extrajeron los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo, perfil TORCH, serología para VIH, así como estudios de neuroimagen realizados durante la hospitalización y se revisó el tiempo de estancia hospitalaria, la presencia de complicaciones (ventilación mecánica asistida, estancia en unidad de cuidados intensivos); así como el estado funcional al egreso y el tratamiento recibido.
- e) En todos los casos se extrajo del expediente el reporte de resonancia magnética realizada durante el padecimiento actual y se clasificó en tres rubros: normal, hiperintensidades T2 y captación anormal de gadolinio.
- f) En todos los casos se analizó el reporte de electroencefalograma al ingreso y se clasificó en 3 categorías: normal, disfuncional y/o con potenciales epileptiformes (las dos últimas no mutuamente excluyentes).
- g) La técnica de determinación de anticuerpos de superficie neuronal se realizó por el Centro de Neurología Autoinmune (Center for Autoimmune Neurology) de la Universidad de Pensilvania localizado en Barcelona, España. El procedimiento se realizó mediante inmunohistoquímica con el uso de células murinas transfectadas con antígenos del receptor de NMDAR, AMPA, GABA (B), mGluR1, mGluR5, LGI1 y Caspr2. El LCR del paciente es expuso a las células murinas transfectadas, y estas últimas, al interactuar con el anticuerpo presente en el suero, se tiñen de color

púrpura de forma intensa en el citoplasma y de forma muy tenue en el núcleo.

Este hallazgo se interpreta como positivo.

- h) Los datos obtenidos se agruparon de acuerdo al diagnóstico final en Grupo A (grupo con encefalitis de causa no autoinmune o no determinada) y Grupo B (grupo de casos con diagnóstico final de Encefalitis Autoinmune).
- i) De los pacientes en el Grupo B se obtuvo el tipo de inmunoterapia recibida de manera inicial, inmunoterapia subsecuente y la respuesta terapéutica individual.
- j) Se extrajo del expediente el índice de Barthel y la escala de Rankin modificada al momento del ingreso y del egreso.
- k) A cada paciente se le realizó una exploración física tras tres meses del egreso hospitalario y se realizó una nueva determinación del índice de Barthel y escala de Rankin modificada.
- l) Se realizó análisis estadístico de las variables clínicas y sociodemográficas descritas, reportando medianas y rango intercuartílico, así como frecuencias absolutas y frecuencia relativa de igual manera y desviación estándar de variables cuantitativas. Para el análisis comparativo de las variables nominales se realizó la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas se realizó U de Mann Whitney.

Consideraciones Éticas

El presente estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en Salud número 3601.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud se trata de un estudio sin riesgo ya que únicamente se tomarán datos de los expedientes clínicos. A todos participantes se les invitó a inscribirse en el estudio mediante consentimiento informado por escrito.

Riesgos y beneficios: Se trata de un estudio observacional en el que únicamente se registraron los datos importantes de los pacientes hospitalizados por diagnóstico de encefalitis en la Unidad. Los investigadores no modificaron el tratamiento ni los estudios indicados por los médicos tratantes.

El paciente no recibió ningún beneficio directo de su participación en el estudio, sin embargo, el análisis de la frecuencia de anticuerpos contra superficie neuronal de los pacientes con diagnóstico de encefalitis dará una cifra estadística confiable de la importancia de detectar la encefalitis autoinmune a nivel institucional y nacional, ya que hasta ahora no existen cifras confiables, a excepción de reportes de caso clínico. La población de estudio fueron adultos previamente sanos y no se consideran dentro del conjunto de población vulnerable de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. La elaboración del presente trabajo de investigación se apega a las normas éticas de la Ley General de salud y de la declaración de Helsinki. De acuerdo a las mencionadas leyes que rigen la investigación en salud en el ámbito ético cada uno de los pacientes participantes firmarán una carta de consentimiento informado la cual se anexa al final de éste escrito.

Las contribuciones y beneficios de éste trabajo a la población serán en materia de información epidemiológica vigente y aplicable a las condiciones demográficas de nuestro país, pues al momento no existe ningún trabajo precedente publicado con la información que se pretende general con la investigación actual. De los datos generados con este trabajo científico se podrán obtener datos que sirvan como herramienta de sensibilización para buscar causas de encefalitis diferentes de la de etiología viral, que son tratables y que conllevan a un mejor pronóstico si se identifican en etapas tempranas y se les da tratamiento específico.

Confidencialidad: Con el fin de mantener la confidencialidad de los datos generados por el paciente a nivel individual, los datos recolectados se les asignó un número de folio de manera consecutiva, en número arábigos iniciando en 01 y terminando con número de lugar consecutivo del último paciente registrado en el estudio, posteriormente la información epidemiológica, antecedentes y padecimiento y el resto de las variables incluidas fueron desde entonces procesada con el número asignado al caso como identificador.

Resultados

De un total de 15 casos de los cuales se documentó etiología autoinmune en 53.3% (n=8), siendo de estos el 100% correspondientes a encefalitis autoinmune contra receptor NMDA (encefalitis anti NMDA). Fue más frecuente en mujeres con respecto a las encefalitis autoinmunes (H=37.6%, M=62.5%) aunque sin significancia estadística ($p=0.40$), en el grupo de encefalitis no autoinmune predominaron los varones (57.10%, $p=0.40$). La distribución por grupos de edad mostró una mayor frecuencia relativa de encefalitis autoinmune en jóvenes, presentándose con una mediana de edad de 20 años (Rango intercuartílico 17.5-26.5 años) con respecto a las causas no determinadas con una mediana 45 años (Rango intercuartílico 22-66 años) con significancia estadística ($p=0.04$).

En cuantos las variables clínicas los síntomas prodrómicos más frecuentes en ambos grupos fueron: síndrome pseudogripal, mialgias, insomnio, alteraciones del lenguaje, dolor abdominal y depresión. Del total de pacientes con encefalitis no determinada, el 57.2% (n=5) tuvo alguno de los síntomas, mientras que para los pacientes con encefalitis autoinmune el 87.5% registró alguno de los síntomas, siendo los más frecuentes el síndrome pseudogripal y las alteraciones del lenguaje ($p=0.33$). Los motivos de búsqueda de atención médica más frecuentes en ambos grupos fueron cambios en el comportamiento y crisis convulsivas.

Durante la evolución del cuadro clínico se registró la frecuencia de crisis convulsivas (71.2 Vs 100%, $p= 0.20$), encefalopatía (presente en el total de ambos grupos).

Se determinó la presencia de discinecias, catatonía y disautonomías; las primeras ocurriendo de manera exclusiva en el grupo de encefalitis autoinmune (100%, $p< 0.001$), el síndrome catatónico se presentó en 2 pacientes del grupo de encefalitis no determinada ($n=2,28\%$), mientras que en el grupo de encefalitis autoinmune se registró en la totalidad de los casos ($p=0.007$). La frecuencia de disautonomías fue de 57% de los pacientes en el primer grupo contra el 100% de los pacientes del segundo grupo ($p=0.07$).

	Grupo A Encefalitis No Autoinmune (n=7)	% / RI	Grupo B Encefalitis AntiNMDA (n=8)	% / RI	p
Hombres	4	57.10%	3	37.60%	0.4
Mujeres	3	42.90%	5	62.50%	0.4
Edad	45	(22-26)	20	(17.5-26-5)	0.04
Síntomas Prodrómicos					
Sx. Pseudogripal	1	14.30%	3	37.50%	0.33
Mialgias	1	14.30%	0	0	0.46
Insomnio	1	14.30%	0	0	0.46
Alt. Lenguaje	0	0	3	37.50%	0.12
Dolor abdominal	0	0	1	12.50%	0.53
Depresión	1	14.30%	0	0	0.46
Motivo de Atención Médica					
Cambios de comportamiento	2	28.60%	3	37.50%	0.57
Cefalea	1	14.30%	0	0	0.46
Ansiedad	0	0	2	25%	0.26
Alteraciones Afectivas	0	0	1	12.50%	0.53
Crisis Epilépticas	3	42.90%	2	25%	0.42

Tabla 1. Variables clínicas de los pacientes con síndrome encefalítico, comparando el grupo A (No autoinmune) con grupo B (Autoinmune).

Se analizaron de manera independiente las características citoquímicas obtenidas del líquido cefalorraquídeo (n=15), obteniendo los valores de concentración de proteínas, glucosa y leucocitos, obteniendo una tendencia estadísticamente significativa de obtener valores de proteínas normales en el grupo de encefalitis de causa autoinmune, mostrando una mediana de 15mg/dL (rango intercuartílico 12-37mg/dL, p=0.03), en comparación con el grupo de causa no determinada que mostró una mediana de 59mg/dL (rango intercuartílico 48.7-80mg/dL, p=0.03).

Los reportes de resonancia magnética de encéfalo se clasificaron como normales en el Grupo A y B en 57%) y 62% de los casos (p=0.33), así como realce leptomeníngeo en 14.3% y 25%, respectivamente sin obtener significancia estadística. En análisis de los hallazgos electroencefalográficos reportó la presencia de disfunción generalizada en el 100% de los casos en ambos grupos, demostrando potenciales epileptiformes en un solo caso de los pacientes con encefalitis autoinmune, sin significancia estadística.

	Grupo A Encefalitis No Autoinmune (n=7)		Grupo B Encefalitis AntiNMDA (n=8)		P
		% / RI		% / RI	
Estado Epiléptico	1	14.30%	3	37.50%	0.33
Discinecias	0	0	8	100%	< 0.001
Catatonía	2	28%	8	100%	0.007
Disautonomías	4	57%	8	100%	0.07

Tabla 2. Signos clínicos más frecuentes en grupo B (Autoinmune) con respecto al grupo A (No autoinmune).

	No Autoinmune (n=7)	RI	Anti NMDA (n=8)	RI	P	
Líquido Cefalorraquídeo						
Proteínas	59	48-7-80	15	12.0-37.0	0.03	
Glucosa	70	56-80.2	64.5	55.5-72.2	0.57	
Leucocitos	1	0-7.5	1.5	1-4.7	0.72	
Resonancia Magnética						
Normal		4	57%	5	62.50%	0.33
Realce Leptomeníngeo		1	14.3	2	25%	0.33
Hiperintensidades T2		0	0	1	12.50%	0.33
EEG						
Normal		0	0	0	0	NS
Disfunción generalizada		7	100%	7	87.50%	0.53
Epileptiforme		0	0	1	12.50%	0.53

Tabla 3. Variables de laboratorio y gabinete de los pacientes con síndrome encefalítico, comparando el grupo A (No autoinmune) con grupo B (Autoinmune).

En el análisis de los casos de el diagnóstico, evolución y pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmune identificados se computó la impresión diagnóstica inicial otorgada por médico de primer contacto, siendo el diagnóstico más frecuente epilepsia de reciente inicio (37.5%), encefalitis viral (25%), brote psicótico primario (25%) y meningitis bacteriana (12.5%). De manera complementaria el 87.5% de los pacientes fue valorado por un médico psiquiatra en los primeros 7 días de la evolución, en su en promedio 10 días (6-16 días) desde la primera valoración médica al primer contacto con un Neurólogo y 30 días (14-39) desde el inicio de los síntomas a la confirmación del diagnóstico final.

En promedio se requirieron 43 días de hospitalización (32.2-67.2), y el 50% de los pacientes requirió apoyo mecánico ventilatorio (AMV) 6/8 fueron admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos, con un promedio de estancia en UCI de 8.5 días (1-18 días). No se documentó la presencia de tumor en ninguno de los pacientes descritos al momento de éste reporte.

Evolución		
Tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico (Días)	30	(14-39)
Pacientes bajo AMV	4	50%
Días de estancia en UCI (Días)	8.5	(1-18-5) (32.2-
Días hospitalización (Días)	43	67.2)
Presencia Tumor	0	

Tabla 4. Características de la evolución de los pacientes con encefalitis AntiNMDA.

Todos los pacientes con encefalitis autoinmune fueron sometidos a inmunoterapia, 7 pacientes tratados con IGIV y 1 paciente con cortico esteroides. El 62.5% (5/8) de los pacientes recibieron inmunoterapia adicional, de los cuales 4 (50%) se sometieron a Plasmaféresis y 1 paciente (12.5%) Rituximab. La mejoría se obtuvo tras 28 días después de primera dosis de inmunoterapia (12-41).

En la a la fase de seguimiento a 3 meses de los casos del Grupo B se obtuvo un nivel de *dependencia total* en 87% de los pacientes a su ingreso, al egreso 62% del grupo anterior permanecían con el mismo grado de dependencia y 25% mostraban *dependencia moderada*, mientras que tras 3 meses el 62.5% era *independiente o con dependencia mínima*, 25% se mostró con *dependencia leve*. El análisis de la discapacidad mostró un grado alto de discapacidad física al inicio con el 87.2% de los pacientes clasificados a su ingreso en mRS 5, y el 12.5% restante en mRs 4, al egreso 62.5% se encontraba en mRs 4 y 25% en mRs 3, tras 3 meses 12.5% se clasificó en mRs 4 y 75% de los pacientes en mRs 1. Se registró recaída de la enfermedad en un paciente. Es importante mencionar que al momento de la redacción del presente reporte se encontraba uno pacientes aún bajo hospitalización por lo que se computaron únicamente las variables respectivas al ingreso,

Índice Barthel	1-20	21-40	41-60	61-80	81-100	NA
Ingreso	7 (87%)	1 (12.5%)	0	0	0	
Egreso	5 (62.5%)		2 (25%)			1(12.5%)
Tras 3 meses				2 (25%)	5 (62.5%)	1(12.5%)

Tabla 5. Grado dependencia (Índice de Barthel) de los pacientes con encefalitis autoinmune al ingreso, egreso y tras 3 meses.

Distribución de pacientes por discapacidad y tiempo

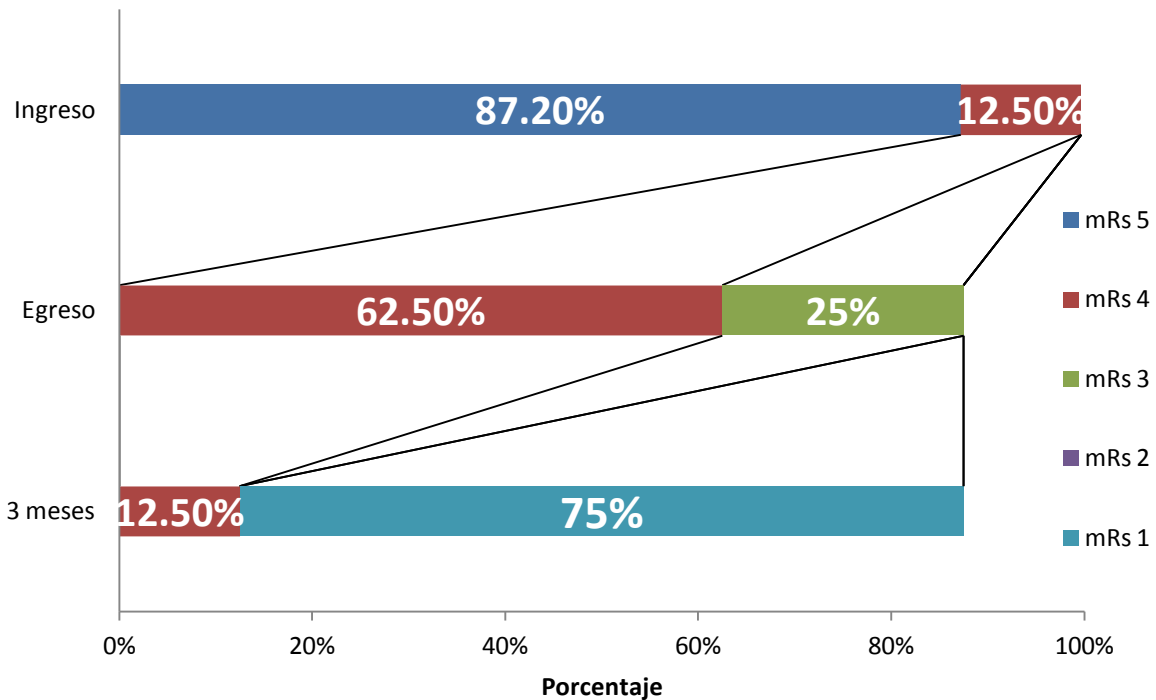


Figura 1. Grado discapacidad (Escalad e Rankin Modificada) de los pacientes con encefalitis autoinmune al ingreso, egreso y tras 3 meses.

Los factores asociados a buen pronóstico fueron la respuesta favorable a inmunoterapia inicial y una estancia hospitalaria menor de 40 días, sin significancia estadística. Durante el periodo de seguimiento se registró un caso de recaída.

Discusión y conclusiones

En éste estudio se registró que la causa más frecuente de síndrome encefalítico en adultos en nuestro centro en el periodo de tiempo indicado fue claramente la encefalitis autoinmune, específicamente encefalitis contra receptor NMDA, con total de 53.3%, cifras comparables a lo reportado por Gable ¹⁵. De manera similar los casos de encefalitis autoinmune fueron más frecuentes en mujeres con respecto a los hombres y es característicamente una enfermedad que afecta a pacientes más jóvenes con respecto a las causas no autoinmunes.

Un hallazgo de gran relevancia en este reporte fue la ocurrencia de algunos síntomas de manera exclusiva en encefalitis autoinmune con respecto a las causas no autoinmunes, a decir de la presencia de discinecias orolinguales y síndrome catatónico, datos que pueden ser utilizados en un futuro en el campo clínico para guiar el diagnóstico e inicio tratamiento de manera temprana.

Por otra parte, nuestro análisis mostró que los pacientes con encefalitis autoinmune tienen mayor probabilidad de tener valores en líquido cefalorraquídeo proteínas, glucosa y leucocitos así como estudios de neuroimagen en rangos normales con respecto a las causas no autoinmunes, lo cual en el contexto clínico adecuado deberá motivar la búsqueda de anticuerpos de superficie neuronal y desalentar la clasificación del paciente como “psiquiátrico”, tomando en cuenta que la presentación de los síntomas en esta cohorte es similar lo reportado por la literatura internacional¹⁵⁻¹⁸ en la cual es característico el cuadro neuropsiquiátrico atípico, y esto se ha relacionado a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de

los pacientes, a notar que el 87.5% de los pacientes incluidos en éste reporte fueron referidos a un servicio de salud mental en los primeros días del cuadro clínico y en más de la mitad de los casos el diagnóstico de presunción fue motivo de egreso hospitalario indicado de manera errona, datos que en conjunto sugieren un bajo índice de sospecha del personal médico de primer contacto.

Nuestros datos denotan que los pacientes con el diagnóstico sindromático de encefalitis tiene una estancia hospitalaria prolongada con un promedio de 44 días, y la mitad de los pacientes requieren de cuidados intensivos y ventilación mecánica, dichas situaciones tiene un alto impacto en la salud del paciente, elevando la probabilidad de complicaciones hospitalarias inherentes a hospitalizaciones prolongadas como infecciones nosocomiales o sepsis y por otra parte repercutiendo en el sistema de salud.

En los casos estudiados el uso de inmunoterapia dio lugar a la mejora neurológica sustancial en el 87.5% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR tras un seguimiento inicial a 3 meses y la inmunoterapia de segunda línea mejoró el resultado de los pacientes que no respondieron al tratamiento de manera inicial. Lo anterior debe motivar la sensibilización del médico de primer contacto, neurólogos, internistas y psiquiatras para reconocimiento de las del la asociación sindrómica que incluye la alteración de la cognición y el comportamiento (delirium, psicosis, catatonía) y movimientos anormales (Discinecias oro faciales, coreo atetosis), y su presencia debe ser motivo para pruebas de anti cuerpos contra la subunidad GluN1 del rNMDA, especialmente en pacientes jóvenes, sin que esto retrase el inicio de la inmunoterapia ante un grado alto de sospecha, de manera similar la identificación de anticuerpos NMDAR confirma el diagnóstico de la

enfermedad y debe conducir a la búsqueda de un tumor subyacente pues la asociación con tumoración es de alrededor de 40% en los casos reportados. Si se detecta tumoración, la presencia teratoma de ovario que contiene el tejido nervioso y expresa NMDAR es altamente probable, reportándose hasta en el 95% de los casos, sin embargo en nuestra cohorte y en contraparte con lo reportado por Dalmau y colaboradores ninguno de los casos se asoció a tumor en las evaluaciones iniciales ni subsecuentes. Se requiere de un seguimiento prolongado para comparar la de recuperación de éste grupo de pacientes con los de la literatura internacional en la cual se describe que la fase de recuperación continuó hasta los 18 meses de seguimiento.

Las decisiones sobre el tipo y la duración de la inmunoterapia fueron hechas por los médicos tratantes y se basaron en los síntomas clínicos, no los títulos de anticuerpos, y el 100% de los pacientes fue sometido a inmunoterapia de primera línea incluyendo esteroides, inmunoglobulina intravenosas, y plasmaféresis solos o en combinación, lo cual se tradujo en una mejora en la primera de 4 semanas de tratamiento en 38% de los pacientes, y el 100% tuvieron un pronóstico bueno a 3 meses de seguimiento (puntuación de 0-2 MRS). El 62% de los pacientes que no mejoró de manera inicial fue sometido a inmunoterapia subsecuente, respondiendo a ésta el 80% de los pacientes. Lo anterior es comparable a lo reportado por la literatura prócer en la que se reporta una mejoría tras la inmunoterapia inicial en el 53% de los pacientes, y más del 90% de éstos tuvieron un pronóstico favorable. Una comparación similar se puede realizar con los pacientes que presentan recaída siendo en nuestra cohorte de el 12.5% (n=1), comparado con los estudios previos que reportan tasas del 12 al 24%.^{12,18}

Hasta el momento de la redacción de éste reporte nuestra cohorte representa la primera serie en adultos en nuestro país, existiendo 6 casos reportados en pacientes pediátricos. 31, sin embargo nuestro estudio tiene las limitaciones de no ser aleatorizado y tener un periodo corto de seguimiento, pero servirá como precursor para futuros ensayos para establecer escalas diagnósticas predictivas en base a las características clínicas y para clínicas, medir la eficacia de cada tratamiento de manera individual y la duración óptima de la inmunoterapia, así como los factores asociados a mejor pronóstico después de un intervalo más largo de seguimiento.

En las décadas pasadas se creía que las alteraciones agudas y progresivas en memoria, el comportamiento, y psicosis eran o inducida por virus y ahora se ha demostrado que un gran porcentaje tiene etiología autoinmune. En los países desarrollados el descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR ha cambiado el enfoque de diagnóstico y tratamiento para varios trastornos neurológicos y psiquiátricos, y ha llevado a la identificación de la encefalitis autoinmune relacionada con anticuerpos contra las proteínas sinápticas. En países en vías de desarrollo desafortunadamente no se cuenta con los métodos diagnósticos de manera estandarizada y en este estudio se muestra la importancia del desarrollo de herramientas diagnósticas al tratarse de la causa más frecuente de encefalitis en nuestra cohorte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114–1128.
2. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown: a systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* 2010;75:924–932.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835–844.
4. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1838–1847.
5. Thakur KT, Motta M, Asemota AO, et al. Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology* 2013;81:793–800.
6. Khetsuriani N, Holman RC, Anderson LJ. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988–1997. *Clin Infect Dis* 2002;35:175–182.
7. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66:75–80.
8. Sonnevile R, Gault N, de Montmollin E, et al. Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):6-16.
9. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, et al. Enterovirus associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998–2005. *J Infect Dis* 2008;198:1685–1691.
10. Joshi R, Mishra PK, Joshi D, et al. Clinical presentation, etiology, and survival in adult acute encephalitis syndrome in rural Central India. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115: 1753–1761.
11. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565–1577.

12. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–165.
13. Rosenfeld, M. Dalmau, J. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18(2):366–383.
14. Lancaster, E, Martinez-Hernandez, E, Dalmau, J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179–189.
15. Gable, M, Sheriff, H, Dalmau, J, Tilley, D. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(7):899–904.
16. Ezeoke, A, Mellor, A, Buckley, P, Miller, B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150 (2013) 245–251.
17. Sharma, B, Handa, R, Prakash, S, Nagpal, K, Gupta, P. Anti-NMDA receptor encephalitis: A neurological disease in psychiatric disguise. *Asian Journal of Psychiatry* 7 (2014) 92–94.
18. Wandinger, KP, Saschenbrecker, S, Dalmau, J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology* 231 (2011) 86–91.
19. Ghaziuddin, N, Dhossche, D, Marcotte, K. Retrospective chart review of catatonia in child and adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 33–38.
20. Tandon, R, Heckers, S, Bustillo, J. Catatonia in DSM-5. *Schizophrenia Research* 150 (2013) 26–30.
21. Sienaert, P, Rooseleer, J, De Fruyt, J. Measuring catatonia: A systematic review of rating scales. *Journal of Affective Disorders* 135 (2011) 1–9.
22. Northoff G, Steinke R, Nagel DC, Zerwenka C, Grosser O, Danos P, Genz A, Krause R, Böker H, Otto HJ, Bogerts B. Right lower prefrontal-parietal cortical dysfunction. in akinetic catatonia. *Psychol Med.* 2000;30(3):583-596.
23. Northoff G, Steinke R. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:445–450.

24. Dalmau, J , Gleichman, A, Hughes, E, Rossi,J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–98.
25. Gresa-Arribas, N, Titulaer,J, Torrents, A., Dalmau, J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 167–77.
26. Schmitt, S, Pargeon, S, Frechette, E, Hirsch, L, Dalmau, J, Friedman, D. Extreme delta brush. A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094–1100.
27. Irani, S, Bera,K, Waters, P. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010: 133; 1655–1667.
28. Sonnevile R, Klein IF, Wolff M. Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:300–304.
29. Perry,P, Willboun, C. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management. *Annals Of Clinical Psychiatry* 2012;24(2):155-162
30. Huber M, Ziffling P, Heucke T, Heiss WD. Follow-up and prognosis of herpes simplex encephalitis: observations on 57 patients between 1960 and 1987. *Med Klin* 1989;84:273–275.
- 31.Bravo-Oro A, Abud-Mendoza C. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: experience with six pediatric patients. *Rev Neurol.* 2013 Nov 1;57(9):405-10.
32. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J*1965;14:61-65.
33. Wade DT. *Measurement in Neurological Rehabilitation*. New York: Oxford University Press; 1992.

ANEXOS

1.1 Carta de consentimiento informado.

1.2 Índice de Barthel

1.3 Escala de Rankin Modificada



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ,
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
NEUROLOGÍA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del protocolo: **"ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN EL ADULTOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL"**

Lugar y Fecha: **México, D.F.** a _____ de _____ de 20_____.

Número de registro:

Por este medio se le invita a participar en el protocolo de investigación que lleva por título: **"ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN EL ADULTOS EN CENTRO DE TERCER NIVEL"** Justificación y objetivo del estudio: **El objetivo es realizar un trabajo de investigación para determinar la frecuencia, características demográficas y clínicas del síndrome encefalítico en nuestra población, con el fin de proporcionar datos que sean de utilidad para la elaboración de estrategias para el adecuado diagnóstico y tratamiento.**

Procedimientos: **Se revisarán expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de encefalitis para la obtención de información demográfica del paciente como edad, género, escolaridad, así como de los datos clínicos de su enfermedad.**

Posibles riesgos y molestias: **El trabajo de investigación no genera al paciente un riesgo o molestia sobre todo de carácter físico debido a que no se realizará maniobra o procedimiento invasivo alguno.**

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: **Los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones tanto para el abordaje diagnóstico y el tratamiento adecuado, con la finalidad de mejor control de la enfermedad y bienestar del paciente.**

Participación o retiro: **Se garantiza durante la realización del trabajo de investigación responder y aclarar las dudas del paciente participante y en caso que decida retirar el consentimiento o abandonar el estudio, no se le impedirá u obstaculizará tal decisión, y de ninguna forma afectará la atención médica que se otorgue en esta unidad.**

Privacidad y confidencialidad: **La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información, no se utilizará el nombre del paciente participante en publicaciones o presentaciones que se deriven de este estudio.**

En caso de dudas y aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: **Dra. Alejandra Calderón Vallejo**
Colaboradores: Dr. José Renán Pérez Pérez, Dr. Hugo Morales Briceño, Dr. Raúl Pineda Carrera.tel _____ servicio

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso
Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores México D. F., C. P. 06720.
Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico:
comision.etica@imss.gob.mx.

Con fundamento en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, el _____ suscrito _____ (Paciente o _____ persona responsable) _____ con número de afiliación _____, en pleno uso de mis facultades mentales DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad de que los datos demográficos y variables clínicas con respecto a mi padecimiento actual sean incluidas en el trabajo de investigación que lleva por Título “**ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN ADULTOS EN CENTRO DE TERCER NIVEL**”
2. Expreso mi libre voluntad de que se analicen con fines de investigación los datos clínicos de mi expediente personal y la información clínica y paraclínica que ahí se contienen.
3. Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho(a) y he comprendido cabalmente los alcances, riesgos y alternativas de los posibles resultados del estudio.
4. La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información.

En mi carácter de representante legal manifiesto haber sido informado de todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hago míos a nombre del paciente, **ACEPTÁNDOLOS** en todos sus términos al estampar mi firma.

Nombre y firma del paciente, familiar,
tutor o representante legal.

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

ANEXO 2. INDICE DE BARTHEL

Índice de Barthel, modificación de Shah et al¹³, con 10 actividades y 5 niveles de puntuación

	<i>Incapaz de hacerlo</i>	<i>Intenta pero inseguro</i>	<i>Cierta ayuda necesaria</i>	<i>Mínima ayuda necesaria</i>	<i>Totalmente independiente</i>
Aseo personal	0	1	3	4	5
Bañarse	0	1	3	4	5
Comer	0	2	5	8	10
Usar el retrete	0	2	5	8	10
Subir escaleras	0	2	5	8	10
Vestirse	0	2	5	8	10
Control de heces	0	2	5	8	10
Control de orina	0	2	5	8	10
Desplazarse	0	3	8	12	15
Silla de ruedas	0	1	3	4	5
Traslado silla/cama	0	3	8	12	15

ANEXO 3. ESCALA DE RANKIN

0. Sin síntomas.
1. Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2. Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3. Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4. Incapacidad moderadamente severa. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5. Incapacidad severa. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6. Muerte