



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

Título: Descripción de las características clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con base en los criterios de Graus para encefalitis autoinmune.

Presenta la tesis para obtener el

Diploma de Especialista en Psiquiatría

Christian Francisco Villegas Pérez

Asesores Teóricos

Dr. Rodrigo Figueroa Vera

Dr. Ricardo Mora Durán

Asesor Metodológico

Mtra. Janeth Jiménez Genchi

Ciudad de México

2019



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.

## Agradecimientos

A mis padres que siempre me apoyaron.

A Daniela que siempre fue un motivo por el cual salir adelante.

A los maestros que he tenido a lo largo de mi formación.

## ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>10</u>
<u>ANTECEDENTES Y MARCO CONCEPTUAL</u>	<u>12</u>
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	<u>28</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	<u>29</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>30</u>
<u>HIPÓTESIS</u>	<u>30</u>
<u>VARIABLES</u>	<u>30</u>
<u>MUESTRA</u>	<u>30</u>
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u>	<u>37</u>
<u>DISEÑO Y ALCANCE DEL ESTUDIO</u>	<u>38</u>
<u>PROCEDIMIENTO</u>	<u>38</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>38</u>

CONSIDERACIONES ÉTICAS 38

---

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 66

---

## LISTA DE CUADROS GRÁFICAS Y ABREVIATURAS

## LISTA DE CUADROS, FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS

Cuadro 1. Evolución clínica de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.....	9
Cuadro 2. Frecuencia de presentación de los síntomas a las 4 semanas.....	10
Cuadro 3. Criterios diagnósticos de encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.....	13
Figura 1. Hiperintensidad T2 FLAIR en hipocampo. ....	21
Figura 2. Asimetría focal con enlentecimiento.....	23
Figura 3. Aumento de actividad beta.....	23
Figura 4. Distribución por duración del cuadro clínico.....	41
Figura 5. Flujograma de procedimiento para casos sospechosos de encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA.....	60
Figura 6. Flujograma de tratamiento para casos que cumplan los criterios de Graus para probable encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA.....	60
Tabla 1. Distribución de referencias por años.....	40
Tabla 2. Distribución por sexo.....	40
Tabla 3. Distribución de pacientes con y sin síntomas prodrómicos.....	41

Tabla 4. Sintomatología presentada.....	43
Tabla 5. Distribución de las alteraciones cognitivas expresadas.....	44
Tabla 6. Distribución de los pacientes con crisis convulsivas.....	45
Tabla 7. Distribución de los pacientes con manifestaciones motoras.....	46
Tabla 8. Distribución de los pacientes con signos neurológicos focales.....	46
Tabla 9. Distribución por cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune.....	48
Tabla 10. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y el inicio agudo de síntomas psiquiátricos. ....	49
Tabla 11. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y el tiempo de evolución menor a 3 meses.....	50
Tabla 12. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y alteraciones en la memoria.....	50
Tabla 13. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y alteración en el estado de alerta.....	51
Tabla 14. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y presencia de signos neurológicos focales. ....	52
Tabla 15. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y presencia de crisis convulsivas.....	52

Tabla 16. Resultado de la prueba chi cuadrada síntomas psiquiátricos con cumplimiento de criterios de Graus.....	53
Tabla 17. Resultado de la prueba chi cuadrada signos neurológicos focales con cumplimiento de criterios de Graus.....	54
Gráfica 1. Distribución de edades en el sexo femenino.....	40
Gráfica 2. Distribución por edad en el sexo masculino.....	40

## ABREVIATURAS

1. NMDA: N-Metil-D-Aspartato.
2. r-NMDA: Receptor de N-Metil-D-Aspartato.
3. Anti-rNMDA: Anticuerpos contra el receptor de N-Metil-D-Aspartato.
4. LCR: Líquido cefalorraquídeo.
5. IgA: Inmunoglobulina A.
6. IgG: Inmunoglobulina G.
7. IgM: Inmunoglobulina M
8. HPFBA: Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
9. FLAIR: Recuperación de inversión atenuada de fluido.
10. IRM: Imagen de resonancia magnética.
11. PET: Tomografía por emisión de positrones.



## Resumen

La encefalitis es definida como la inflamación del parénquima cerebral en asociación con clínica de disfunción neurológica. El factor etiológico que se ha identificado mayormente son los virus, sin embargo el aumento en la incidencia de factores inmunológicos ha acrecentado el interés en esta entidad, principalmente las encefalitis causadas por anticuerpos contra receptor NMDA, ya que la forma de presentación se asocia altamente a síntomas psiquiátricos.

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con sospecha diagnóstica de encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo retrospectivo incluyendo todos los pacientes con sospecha diagnóstica de encefalitis anti NMDA, que fueron atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y que fueron referidos al servicio de neurología de hospitales externos de enero de 2015 a febrero de 2019. Se analizó mediante estadística descriptiva para determinar las características clínicas de los pacientes con sospecha diagnóstica de encefalitis anti NMDA que se atienden en el servicio de urgencias.

## Resultados y conclusiones.

Al relacionar los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune con síntomas psicóticos de inicio reciente, no tenemos una relación estadísticamente significativa; sin embargo al relacionar el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune con la aparición de algún signo neurológico focal, se obtiene una relación estadísticamente significativa, esto es atribuible a que el curso de una entidad eminentemente psiquiátrica no presenta en su evolución aparición de signos neurológicos focales.

Palabras Clave. Encefalitis autoinmune, Manifestaciones clínicas, Síntomas psiquiátricos, Agitación. NMDA

## 1. Introducción

La encefalitis es definida como la inflamación del parénquima cerebral en asociación con clínica de disfunción neurológica; esta entidad es considerada como una emergencia médica debido al rápido deterioro general que presentan los pacientes, llegando a requerir en muchos casos asistencia en unidades de cuidados intensivos.

Por lo general la causa principal de esta entidad es de origen viral, siendo el grupo herpes el más frecuente.

Los síntomas de presentación de la encefalitis son graves, con un cuadro clínico manifiesto por alteraciones del comportamiento, déficits motores, alteraciones de los pares craneales, parestesias, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, letargo, fiebre, coma y muerte.

En los últimos años se está dando mayor importancia a presentaciones subagudas, cuyo cuadro clínico se considera atípico, sin presentar fiebre y manifestando como único síntoma, alteraciones del comportamiento o sintomatología psiquiátrica; este síndrome atípico generalmente es presentado por encefalitis mediadas por anticuerpos contra proteínas de superficie, siendo la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-Metil-D-Aspartato o anti-rNMDA, la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos neuronales más frecuente y mejor estudiada. (1)

En México se desconoce la incidencia real de encefalitis debido a que no es una entidad de notificación obligatoria para las autoridades de salud pública. (2) La incidencia anual a nivel mundial es aproximadamente de 5 a 8 casos por 100 000 habitantes, y en 40 a 50% de los casos no es posible establecer un agente causal. La primer causa de encefalitis es reportada como de origen viral, en segundo lugar la encefalomielitis aguda diseminada y en tercer lugar las causas autoinmunes, siendo la encefalitis anti-rNMDA la más común de éstas, (3) sin embargo hay reportes que la encefalitis anti-rNDMA se presenta como agente etiológico en 65% de los casos de encefalitis por cualquier entidad reportados en menores de 18 años. (4)

Los pacientes con encefalitis anti-rNMDA suelen ser jóvenes, con una media de presentación de 23 años, se estima que el 40% de los pacientes son menores de 18 años, solo el 5% es mayor de 45 años; el intervalo de edad puede variar entre 2 meses de edad y 85 años, predominando en el sexo femenino 4:1. (1)

En México se tienen pocos reportes de casos de encefalitis anti-rNMDA, siendo destacados los casos expuestos en 2014 por Parada-Garza, reportando un caso asociado a teratoma ovárico en una mujer joven, (5) y por González-Latapí donde reportan un caso en un hombre joven en el que no se pudo evidenciar un proceso neoplásico. (6)

## 2. Antecedentes y marco conceptual

La primera descripción de esta entidad se remonta a 1968 por Corsellis, quien describe el cuadro clínico de encefalitis límbica en 3 pacientes con carcinoma bronquial. (7) Posteriormente se retoma por Vitaliani en 2005, quien la reporta en 4 pacientes con teratoma ovárico; describe un cuadro clínico caracterizado por presentación aguda de cambios de conducta, síntomas psiquiátricos que progresan a un deterioro neurológico con crisis convulsivas y alteraciones de la alerta, que mejoraron con tratamiento inmunosupresor, por lo que se sospecha de causa inmunológica, sin embargo, no se encuentran los anticuerpos causantes del cuadro clínico. (8)

En 2007, Dalmau describe nuevamente el caso clínico de una mujer joven inicialmente diagnosticada con un proceso psiquiátrico agudo, que posteriormente presenta agitación, convulsiones, inestabilidad autonómica, hipotensión, bradicardia y periodos de asistolia, pudiéndose identificar teratoma ovárico inmaduro y la presencia de anticuerpos contra receptor NMDA en suero y en LCR. Se da el diagnóstico de encefalitis paraneoplásica asociada a teratoma ovárico inmaduro y anticuerpos contra el receptor NMDA. (9)

A partir del hallazgo de anticuerpos contra el receptor anti NMDA se realizó un intenso análisis para determinar el gatillo inmunológico causante de la síntesis de estos anticuerpos, identificando dos potenciales detonantes inmunológicos, los tumores y las infecciones virales. Algunos de los tumores implicados contienen tejido nervioso o las células tumorales expresan proteínas neuronales que actúan como diana para los autoanticuerpos, con lo que se sugiere que la expresión ectópica de estas proteínas juega un rol importante en el inicio de la cascada inmunogénica. (3)

### **Asociación con tumores**

La asociación de encefalitis anti-rNMDA con tumores depende de la edad y el sexo, siendo el teratoma ovárico el más frecuente. Cerca de 56% de las pacientes mayores de 18 años con encefalitis anti-rNMDA presentan teratomas de ovario uni o bilaterales que expresan tejido neuronal. (1) En pacientes varones o mayores de 45 años la asociación con tumores es infrecuente, en caso de encontrarse un tumor, la histología expresada es distinta reportándose tumores de células germinales testiculares, teratomas mediastínicos, carcinoma de pulmón de células pequeñas, linfoma de Hodgkin y neuroblastoma.

### **Asociación con encefalitis por virus del herpes simple**

Se ha demostrado que la encefalitis herpética y posiblemente otras encefalitis virales, funcionan como detonantes inmunogénicos contra el receptor NMDA. (3) Hay una asociación temporal entre la infección por virus del herpes simple y el desarrollo posterior de una encefalitis autoinmune. El mecanismo fisiopatológico que se propone ante esta situación es que el daño neuronal que conlleva el proceso inflamatorio desencadenado por la encefalitis vírica detona la respuesta inmunológica. (10)

Aproximadamente, el 25% de los pacientes diagnosticados con encefalitis viral por virus del herpes simple desencadenan en un periodo de 2 a 6 semanas una encefalitis autoinmune, en estos pacientes se ha reportado detección de IgA, IgG e IgM contra rNMDA hasta en un 30%. Otros estudios reportan que el 7% de los pacientes diagnosticados con encefalitis viral por herpes virus presenta IgG contra la subunidad NR1 del receptor NMDA.

## **Estructura del receptor**

Para entender el mecanismo fisiopatológico de la entidad que estamos tratando es importante conocer la estructura del receptor del que se originan los autoanticuerpos responsables del cuadro clínico.

El receptor NMDA es un receptor inotrópico postsináptico de glutamato ligado a catión que es permeable al calcio. La permeabilidad del calcio es importante tanto para mecanismos fisiológicos como fisiopatológicos.

La estructura del receptor está formada por cuatro subunidades, dos subunidades GluN1 en combinación con dos subunidades GluN2 o GluN3. (11) Estructuralmente es obligatoria la presencia de las dos unidades GluN1 en cualquiera de sus cuatro combinaciones (GluN1-1a, GluN1-4a, GluN1-1b, GluN1-4b). La subunidad GluN2 está formada por cuatro subclases (GluN2A-2D). La subunidad GluN3 está formada por dos subclases (A-B). (11)

Una de las características que hacen distinto al receptor NMDA de otro tipo de receptores asociados a ligando es que requiere dos agonistas para abrir el canal, glutamato y glicina. Así mismo puede ser boqueado por el magnesio en un proceso dependiente de voltaje. Los receptores a nivel sináptico son referidos con un papel protector contra la toxicidad neuronal, mientras que los receptores a nivel extrasináptico si llegan a ser activados pueden causar muerte celular; esto depende de varios factores, el más estudiado es la región anatómica a nivel cerebral, es decir la región específica donde se encuentre el receptor a nivel cerebral.

Los mecanismos antes señalados se extrapolan a las dos vías fisiopatológicas más estudiadas para procesos mediados por estos receptores; la primera vía es la excitotoxicidad, definida como la hiperestimulación glutamatérgica del receptor que conlleva a muerte celular, este modelo está descrito para patologías como enfermedad de Huntington, Parkinson y Alzheimer. La segunda vía es la hipofunción del receptor NMDA, la cual está descrita en modelos fisiopatológicos de esquizofrenia y autismo.

Debido a la variedad y la importancia de los roles de cada componente del receptor es esperado que el desarrollo de anticuerpos genere daños alarmantes a nivel neurológico. (11)

### **Fisiopatología de la encefalitis anti- rNMDA**

El mecanismo esencial que se ha determinado para las encefalitis mediadas por anticuerpos contra el receptor NMDA es la unión de anticuerpos IgG con el receptor, causando internalización del mismo, tanto a nivel sináptico, como extrasináptico. La pérdida de receptores de la superficie celular se correlaciona proporcionalmente con los títulos de anticuerpos contra r-NMDA expresados. (12)

La ausencia por internalización del r-NMDA de la superficie celular está evidenciada tanto a nivel inmunohistoquímico, como por electrofisiología; esto indica que la reducción de procesos mediados por NMDA está dada por el bajo nivel de receptores expresados a nivel de la superficie celular más que por el bloqueo directo del receptor por el anticuerpo.



El efecto de los anticuerpos IgG en el r-NMDA no presenta especificidad para receptores expresados en neuronas excitatorias o inhibitorias.

Múltiples ensayos en roedores han evidenciado el efecto clínico que se presenta tras la internalización de receptores causada por la unión de anticuerpos; en estos ensayos se infunde LCR de pacientes que presentan anticuerpos contra r-NMDA a roedores mediante catéter ventricular, esto causa la aparición de déficit de memoria, anhedonia, ansiedad, síntomas depresivos, agitación y agresividad. (13)

### **Distintos tipos de inmunoglobulina contra el receptor NMDA**

La presencia de IgG contra el receptor NMDA es altamente específica para la encefalitis anti-rNMDA. Solo el 0-8% de los pacientes que expresan IgG anti-rNMDA presentan un síndrome atípico que no corresponde con la encefalitis anti-rNMDA.

En contraparte la presencia de IgA o IgM contra el receptor NMDA no se relaciona con un síndrome clínico específico, de hecho, los anticuerpos IgA o IgM contra el receptor NMDA no son específicos y se encuentran en pacientes con o sin encefalitis autoinmune. (14)

Fisiopatológicamente la presencia de IgG contra rNMDA conlleva a la internalización de receptores; sin embargo, la presencia de IgA o IgM no presenta alteración de los niveles de receptores NMDA, ni a nivel sináptico ni extrasináptico.

La presencia de IgA o IgM se ha encontrado en patologías como esquizofrenia, trastornos del espectro autista y demencia.

### **Presentación clínica**

El cuadro clínico de las encefalitis causadas por anticuerpos contra r-NMDA presenta síntomas psiquiátricos, neurológicos y disautonómicos. Generalmente inicia con una fase prodrómica caracterizada por un cuadro pseudoviral con fiebre y cefalea con duración aproximada de una semana, seguido del desarrollo de síntomas psiquiátricos que se mantienen entre una y tres semanas, posteriormente progresa a alteraciones de movimiento y disautonomías. Durante la evolución de la enfermedad puede cursar con catatonía, hipoventilación central y crisis convulsivas. (15)

Dentro de los síntomas psiquiátricos descritos para esta entidad destacan: la psicosis, alucinaciones, ilusiones, agitación, irritabilidad, manía, insomnio y ansiedad. Los síntomas motores descritos son discinecias orofaciales, de tronco y de extremidades, coreoatetosis, distonías y rigidez. En la mayoría de los pacientes se presentan síntomas disautonómicos entre los que destacan hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones en la tensión arterial y bradicardia. (1) Alrededor del 50% de los pacientes requerirán manejo ventilatorio por hipoventilación central.

Las alteraciones de la memoria se presentan desde fases iniciales de la enfermedad, sin embargo, debido a que generalmente se encuentran en asociación con los síntomas psiquiátricos, son difíciles de explorar, principalmente por presentar periodos de agitación psicomotriz. Los periodos de agitación suelen alternar con periodos catatónicos.

Las crisis convulsivas pueden ocurrir en cualquier momento de las fases iniciales de la enfermedad, las presentaciones descritas son tanto crisis focales como generalizadas. El siguiente cuadro realizado por Dalmau y Cols. Describe la presentación clínica de los síntomas de acuerdo al tiempo de evolución.

1 Semana	1-4 Semanas	Semanas a meses	Meses a años
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas pseudovirales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psicosis</li> <li>Alucinaciones</li> <li>Agitación</li> <li>Manía</li> <li>Verborrea</li> <li>Mutismo</li> <li>Insomnio</li> <li>Alteraciones mnésicas</li> <li>Crisis convulsivas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fase de cuidados intensivos:</li> <li>Movimientos anormales (discinesias)</li> <li>Reacciones disociativas</li> <li>Catatonía</li> <li>Coma</li> <li>Disautonomías</li> <li>Hipoventilación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recuperación prolongada / secuelas</li> <li>Disfunción ejecutiva</li> <li>Impulsividad</li> <li>Desinhibición</li> <li>Déficits cognitivos</li> </ul>

Cuadro 1. Evolución clínica de la encefalitis por anticuerpos r-NMDA. Modificado de Dalmau J y cols. (1)

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Dalmau y Cols. en 2016, donde se incluyeron 577 pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA, se encontró que el cuadro clínico es similar a las tres o cuatro semanas posteriores al inicio de la sintomatología: el 87% de los pacientes presenta 4 o más de los siguientes síntomas expuestos en orden de aparición en el cuadro 2. (15)

1. Alteraciones del comportamiento	6. Movimientos anormales
2. Alteraciones de la cognición	7. Alteración del estado de alerta
3. Alteraciones mnésicas	8. Hipoventilación central
4. Alteraciones de lenguaje	9. Ataxia
5. Crisis convulsivas	10. Hemiparesia

Cuadro 2. Frecuencia de presentación de los síntomas a las 4 semanas. Modificado de Graus F y col. 2016 (15)

Sin embargo, se han descrito presentaciones atípicas de este cuadro clínico, Existen pocos estudios que relatan la presentación y evolución típica de la encefalitis anti-rNMDA. Cabe resaltar que únicamente se ha documentado la presentación clínica con el cuadro prodrómico y solo en el 54% de los casos reportados. (16)

A continuación, se muestran algunos de los casos de encefalitis anti-rNMDA, con presentación clínica atípica descritos en la literatura y que por lo particular del cuadro clínico merecen una mención especial.

Dentro de los casos de presentación atípica se encuentra el descrito por Cheuk-Him et al. en 2017 donde expone el caso de una mujer con diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA, la cual comienza el cuadro clínico con solo una crisis convulsiva tónico clónico generalizada, posteriormente con la

progresiva aparición de síntomas psiquiátricos, mismos que se resuelven a los 7.5 meses tras la instalación de inmunoterapia. (17)

La revisión de casos publicados con la presentación de crisis convulsiva única reporta que el 61.5% de los casos reportados se dan en varones, 14.5% en mujeres. (17) Así mismo, en varones es más común la presentación de crisis focales, en contraposición con las mujeres que presentan crisis convulsivas generalizadas de forma más frecuente.

Hébert et al, en 2017 reportan el caso de una mujer de 29 años de edad, con manifestación insidiosa de afasia progresiva durante 6 días; posteriormente se acompaña de síntomas psiquiátricos y que se identifican anticuerpos contra el receptor NMDA en LCR. (18)

Casos descritos con inicio único de afasia son sumamente raros, en la bibliografía se relatan solo 4 casos, además del antes expuesto. Sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que en muchos de los estudios no se presentan descripciones de afasia como tal, pero relatan alteraciones en el lenguaje como disartria, lenguaje ininteligible o ecolalia. (19)

Thippeswamy en 2018, describe el caso de una paciente de 28 años de edad que en el cuarto mes del posparto cursa con cambios conductuales durante dos semanas, posteriormente progresa a 2 crisis convulsivas tónico clónico generalizadas; se realiza la detección de anticuerpos contra el receptor NMDA en LCR, el screening para teratomas de ovario en este caso fue negativo. (20)

Kuo-Wei Lee y cols. en 2018, describen el caso de una mujer de 28 años de edad con el curso típico de la enfermedad, cuadro prodrómico pseudoviral, inicio de síntomas psiquiátricos a los 5 días de iniciado dicho cuadro, disautonomías y ecofenómenos a los 9 días, mediante tomografía abdominal se evidencia la presencia de teratomas ováricos bilaterales; posteriormente se realiza la búsqueda de anticuerpos anti-rNMDA en LCR siendo positiva. (21)

### **Criterios diagnósticos y pruebas complementarias**

La encefalitis anti-rNMDA es una entidad que presenta una variedad impresionante de síntomas y signos, a su vez asemejan a varias patologías diferentes; este hecho genera en el profesional de la salud una gran confusión.

Ante la variabilidad en la presentación clínica que dificulta el diagnóstico, se plantea desde 2007, fecha en la que se reconoce esta patología, el crear criterios diagnósticos que faciliten la identificación de esta entidad; en 2016 se presentan por Graus F y sus colaboradores unos criterios diagnósticos orientados de forma progresiva, iniciando con los propuestos para detectar posibles casos de encefalitis autoinmune, posteriormente proponiendo criterios diagnósticos específicos por cada tipo de anticuerpo involucrado, para los criterios de Graus para probable encefalitis autoinmune se tiene una sensibilidad y especificidad del 87.2% y 96.2% respectivamente. (22) (15)

Diagnóstico posible para encefalitis autoinmune

El diagnóstico se realiza cuando se cumplen los 3 criterios.

1.- Instalación subaguda, menor de 3 meses de alteraciones en la memoria de trabajo, memoria a corto plazo, alteración del estado de alerta o síntomas psiquiátricos.

2.- Al menos uno de los siguientes: Aparición de signos neurológicos focales, crisis convulsivas no asociadas a síndromes convulsivos previamente conocidos, pleocitosis con más de 5 células por mm<sup>3</sup>, signos sugestivos de encefalitis en resonancia magnética de encéfalo.

3.- Exclusión de causas alternativas de encefalitis. <sup>a</sup>

---

Diagnóstico probable <sup>b</sup>

El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR se considera probable si se cumplen los tres siguientes criterios:

1. Instauración rápida (en menos de 3 meses) de un mínimo de 4 de los siguientes 6 grupos mayores de síntomas:

Alteración cognitivo-conductual o síntomas psiquiátricos

Trastorno del lenguaje (discurso verborreico, reducción verbal o mutismo)

Crisis epilépticas Movimientos anormales, discinesias, rigidez o posturas distónicas

Disminución del nivel de consciencia Disfunción autonómica o hipoventilación central

2. Al menos uno de los siguientes resultados en las pruebas complementarias: EEG anormal (enlentecimiento o actividad desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o extreme delta brush) Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales

3. Exclusión razonable de otros trastornos
<p>Diagnóstico definitivo</p> <p>El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR es definitivo en presencia de uno o más de los 6 grupos mayores de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 en líquido cefalorraquídeo<sup>c</sup> , tras la exclusión razonable de otros trastornos</p>
<p>a Anexo 1</p> <p><sup>b</sup>Alternativamente, el diagnóstico de probable también se puede realizar ante 3 de los grupos de síntomas mencionados, asociados a un teratoma.</p> <p><sup>c</sup> La determinación de anticuerpos debe realizarse en el líquido cefalorraquídeo. Si solo se dispone de suero, deben realizarse test confirmatorios (inmunohistoquímica de cerebro o sobre cultivos de neuronas, además de CBA).</p>

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR propuestos por Dalmau y colaboradores. Modificado de Graus F y cols. 2016 (15)

### **Hallazgos en estudios de imagen**

La utilización de imágenes en el proceso diagnóstico presenta limitada utilidad, principalmente hay dos elementos que limitan su uso, el primero es que no se tiene el acceso a estos recursos en todas las unidades de hospitalización, el segundo es que en etapas iniciales de la enfermedad no se encuentran hallazgos anormales.



El uso de la imagenología se ha enfocado principalmente a la resonancia magnética (RMI), donde se encuentran hallazgos estructurales que se pueden correlacionar con los déficits cognitivos clínicamente evidenciados; en tiempos recientes se plantea el uso de imágenes funcionales para auxiliar el proceso diagnóstico, principalmente en etapas iniciales de la enfermedad.

Como se ha planteado anteriormente, el recurso más utilizado es la IRM, en donde se han reportado diversos hallazgos, siendo el más frecuente, la hiperintensidad en T2/ FLAIR en lóbulos temporales, también se han reportado otros como cambios corticales en sustancia gris, cambios subcorticales en sustancia blanca, hiperintensidad en T2/ FLAIR en lóbulos frontales, hipocampo, regiones periventriculares, cerebelo, ganglios basales, ínsula y tálamo. En cuanto a los hallazgos encontrados en IRM contrastada los más frecuentes son el realce leptomeníngeo y el realce cortical. (23)

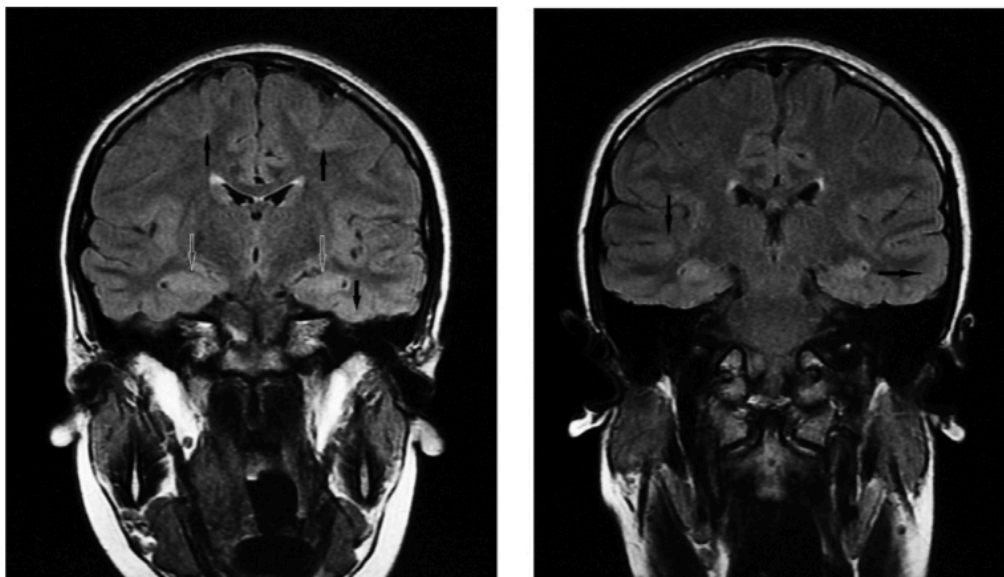


Figura 1. Hiperintensidad T2 FLAIR en hipocampo. Tomada de Bacchi S et al. 2018 (23)

Pocos estudios se han enfocado al pronóstico de los hallazgos anormales en imagenología estructural, lo que se ha encontrado es que el hallar atrofia cerebelar conlleva peor pronóstico, ya que se ha asociado a mayor necesidad de ventilación y más días de estancia hospitalaria.

La imagenología funcional se está viendo a futuro como una herramienta interesante, principalmente enfocando su uso a etapas tempranas de la enfermedad, siendo la tomografía por emisión de positrones (PET), la más usada. Actualmente solicitar PET no es común para esta enfermedad y se han reportado pocos casos en donde se utiliza como auxiliar diagnóstico.

Los hallazgos más frecuentemente reportados son el hipermetabolismo frontal y temporal, junto con el hipometabolismo parietal y occipital. Se ha observado que el proceso anormal del metabolismo de glucosa se revierte con la resolución de la enfermedad. (23)

### **Hallazgos en electroencefalograma**

Dentro del protocolo de diagnóstico de esta enfermedad, el electroencefalograma tiene un peso especial, debido a que generalmente está al alcance de muchos centros hospitalarios, así como por ser una prueba eficaz en el diagnóstico diferencial.

Generalmente, no se encuentra actividad epileptiforme típica, siendo el hallazgo más común el de actividad lenta difusa o generalizada, pudiendo estar acompañada de actividad delta o theta. En el estado catatónico es más común la actividad rítmica delta-theta.

Se ha propuesto que el patrón electroencefalográfico típico de la encefalitis anti-rNMDA es el delta brush extremo, recordando al patrón encontrado en los recién nacidos, este se define como un ritmo lento generalizado acompañado con un patrón beta; se ha encontrado en 30% de la población diagnosticada con encefalitis anti-rNMDA, reportándose la persistencia de este patrón hasta por 10 meses posterior al inicio del cuadro. (24)

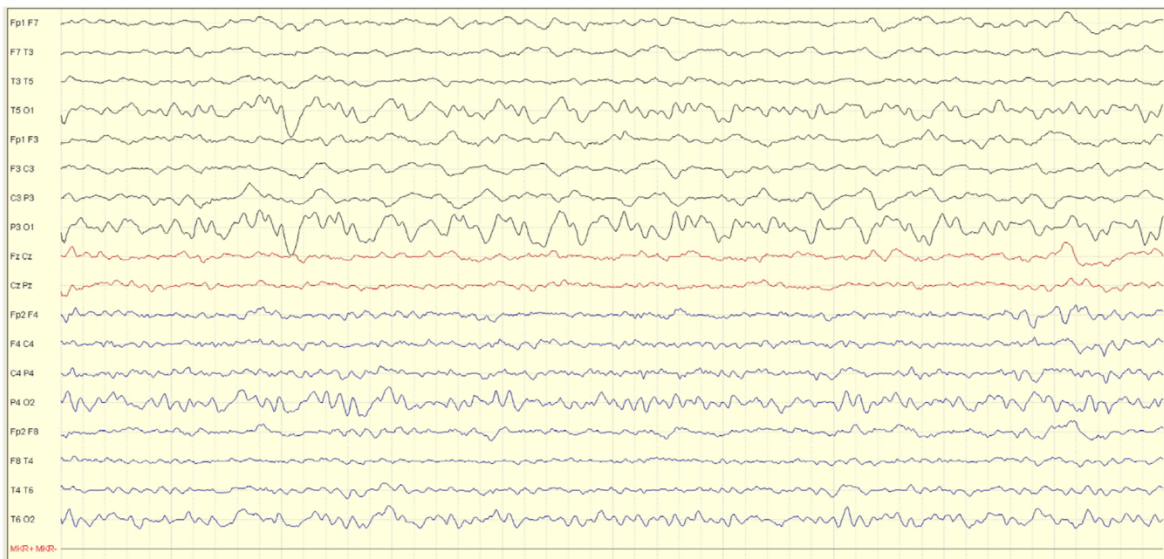


Figura 2. Asimetría focal con enlentecimiento. Tomada de Mirac Yildirim y col. 2018 (24)

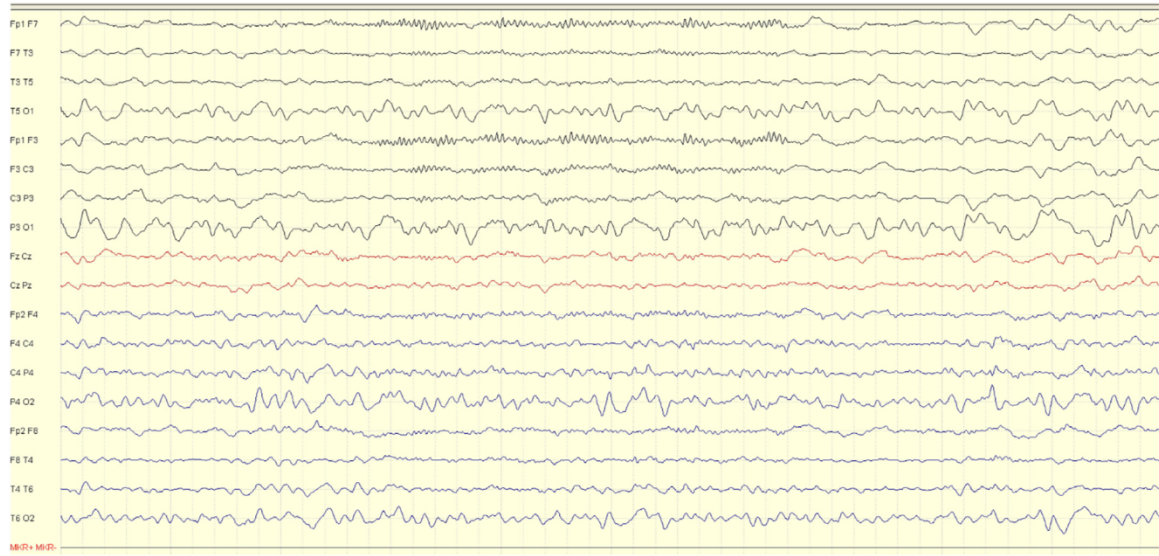


Figura 3. Exceso de actividad Beta. Tomada de Mirac Yildirim y col. 2018 (24)

### 3. Justificación :

La encefalitis anti-rNMDA, es una entidad de origen inmunológico que se manifiesta con sintomatología psiquiátrica en fases iniciales; en este periodo inicial carece de fiebre o alteraciones del estado de alerta. A pesar de ser una patología de manejo por neurología, las alteraciones del comportamiento llevan a los pacientes a buscar atención en los servicios de psiquiatría de forma primaria.

La incidencia de todos los tipos de encefalitis es de 5-8 por 100,000 habitantes por año, la primera causa etiológica son los virus. Las encefalitis autoinmunes son la tercera causa de encefalitis, de éstas la encefalitis anti-NMDA es la más común.

El Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez es una unidad de referencia que atiende urgencias psiquiátricas, es decir alteraciones mentales y del comportamiento que conlleven riesgos para el paciente o para terceras personas; debido a que de forma inicial las encefalitis mediadas por anticuerpos contra el receptor NMDA presentan cambios conductuales y síntomas psiquiátricos alarmantes y graves, muchos de estos pacientes son llevados al servicio de urgencias para valoración.

Ante este hecho, es fundamental plantear estrategias diagnósticas basadas en la presentación clínica en la población atendida en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con el fin de favorecer la evolución y el pronóstico. El enfoque clínico en esta patología ayudaría a un diagnóstico temprano e inmunoterapia precoz con lo que se mejoraría el pronóstico de los pacientes.

#### 4. Planteamiento del problema

El cuadro clínico atípico, donde predominan los síntomas psiquiátricos de inicio subagudo, conlleva a que estos pacientes sean valorados de forma inicial por servicios de urgencia en psiquiatría. El Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez es el principal receptáculo de urgencias psiquiátricas en México, por lo que generar un protocolo eficaz de detección de esta entidad es primordial.

Es evidente que los estudios inmunológicos no están al alcance de todos, a su vez, no es factible su uso en servicios de urgencias; el enfoque clínico es fundamental en la detección temprana y sobre todo, en el inicio de inmunoterapia de forma precoz, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

El usar los Criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune de forma sistemática frente a un caso sospechoso en el servicio de urgencias, es eficaz en la detección, y por ende una forma de iniciar el manejo y mejorar el pronóstico.

Ante esta cuestión se propone el uso de estos criterios en el servicio de urgencias ante la sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune.

Pregunta de investigación:

¿Son los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune herramientas diagnósticas válidas en pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con sospecha de encefalitis autoinmune?

## 5. Objetivos

### a) Objetivo general:

1.-Determinar si son los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune herramientas diagnósticas válidas en pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con sospecha de encefalitis autoinmune.

### b) Objetivo específico:

1.- Relacionar la aparición de sintomatología psiquiátrica aguda con el cumplimiento de los criterios clínicos de Graus para posible encefalitis autoinmune.

2.-Relacionar la aparición de signos neurológicos focales con el cumplimiento de los criterios clínicos de Graus para posible encefalitis autoinmune.

3.- Describir el grupo etario en el que es más frecuente este diagnóstico en la población atendida en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

6. Hipótesis: Por tratarse de un diseño de estudio descriptivo no requiere hipótesis.

## 7. Variables: (25)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicador
Alteración en la memoria	Función cognitiva en cargada de retener y recuperar información	Deterioro en la capacidad mnésica respecto a la función previa y de presentación menor a 3 meses	Cualitativa	-Alteración de memoria a corto plazo. -Disfunción de memoria a largo plazo. -Alteración de memoria de trabajo
Alteración en el lenguaje verbal	Sistema de comunicación estructurado en sonidos articulados o palabras que forman sonidos	Función psíquica que manifiesta pensamientos, deseos y afectos.	Cualitativa	-Taquilalia -Bradilalia -Mutismo Verbigeración -Logoclonía -Ecolalia -Musitaciones



Alteración del estado de alerta	Funcion anormal de la corteza cerebral donde la atención, alerte, el conocimiento pleno de sí mismo y del entorno se encuentra alterado.	Nivel de conciencia disminuido o alterado de duración mayor a 24 horas.	Cualitativa	-Letargo -Obnubilación -Estupor -Confusión -Coma
Ansiedad	Respuesta de anticipación involuntaria del organismo frente a estímulos que pueden ser externos o internos	Estado mental que se caracteriza por una gran inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad	Cualitativa	-Ansiedad episódica -Ansiedad generalizada
Síntomas Psicóticos	Estado mental descrito como escisión o pérdida del contacto con la realidad	Presencia de ideas delirantes, alteraciones en la sensopercepci	Cualitativa	-Ideas delirantes -Ilusiones -Alucinaciones

		ón y comportamien to desorganizado		
Discinesias	Presencia de alteraciones del movimiento, a nivel facial, cervical, lingual y apendicular	Presencia de movimientos estereotipados, repetitivos y aleatorios	Cualitativa	-Orolinguales -Faciobraquiales -Segmentarias
Agitación	Hiperactividad motora en ausencia de intencionalidad aparente	Alteración del comportamiento motor sin finalidad alguna	Cualitativa	Presencia o ausencia de agitación psicomotriz
Catatonía	Síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones cognitivas, afectivas y motoras	Presencia de 3 de los 12 signos catatónicos de acuerdo al manual estadístico	Cualitativa	-Catalepsia -Flexibilidad cética -Estupor -Agitación -Mutismo -Negativismo

				<ul style="list-style-type: none"> <li>-Posturas anormales</li> <li>-Manierismos</li> <li>-Estereotipias</li> <li>-Gesticulaciones</li> <li>-Ecolalia</li> <li>-Ecopraxia</li> </ul>
Crisis convulsivas	Alteraciones eléctricas neuronales que se asocian a trastornos motores y no motores	Cuadro de inicio súbito con alteraciones no motoras y motoras, pudiendo ser tónicas, clónicas o mioclónicas	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crisis focales</li> <li>-Crisis focales secundariamente generalizadas</li> <li>-Crisis generalizadas</li> </ul>
Síntomas prodrómicos	Síndrome presentado previo al desarrollo de un cuadro clínico florido	Síntomas presentes cuatro semanas antes del inicio del	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fiebre</li> <li>-Mialgias</li> <li>-Artralgias</li> <li>-Cefalea</li> </ul>

		cuadro clínico de encefalitis		
Disautonomías	Disfunción del sistema nervioso autónomo	Hipotensión o hipertensión arterial, alteraciones en la frecuencia y ritmo cardiaco, hipertermia o hipotermia	Cualitativa	-Bradicardia -Taquicardia -Hipotensión arterial -Hipertensión arterial -Hipertermia -Hipotermia
Hallazgos en Resonancia magnética de encéfalo	Hallazgos patológicos en resonancia magnética de encéfalo	Hallazgos patológicos en secuencias T1, T2, FLAIR y T1 gadolinio	Cualitativa	-Hiperintensidad -Hipointensidad -Realce meníngeo -Restricción a difusión
Parámetros en LCR	Análisis citológico y bioquímico de los componentes del LCR	Niveles de glucosa, proteínas y células en LCR	Cuantitativa Continua	-Glucosa en mg/dL -Proteínas en mg/dL -Celularidad en células/dL

Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino	División entre masculino y femenino	Cualitativa	Masculino y femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años que ha vivido una persona	Cuantitativa Discontinua	18-59 años

## 8. Muestra

Tamaño de la muestra: Se realizó la revisión del informe anual 2015 al 2019 de pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Se obtuvieron 56 expedientes que cumplen los criterios para el estudio.

Tipo de muestreo: No probabilístico. Por conveniencia

## 9. Criterios de inclusión

1.- Expedientes de pacientes cuyo diagnóstico cumpla con criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que cuenten con hoja de valoración por servicios externos de neurología y que fueron contrarreferidos sin diagnóstico neurológico.

Pacientes-

2.- Expediente completo y vigente.

3.- Expedientes que cumplan los criterios de Graus para encefalitis anti-rNMDA.

4.- Expedientes con diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA.

## Criterios de exclusión

1.- Expedientes que cumplan con criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune, pero que egresen con un diagnóstico diferente.

2.- Expediente incompleto.

### 10. Diseño y alcance del estudio

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal y retrospectivo.

### 11. Procedimiento

1.- Se presentó el protocolo de investigación al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

2.- Posterior a ser aprobado se solicitó la autorización para la revisión de los expedientes seleccionados, a la jefatura de urgencias y la jefatura de atención médica.

3.- Se obtuvieron los datos de los pacientes que se valoraron por cuadro clínico que cumple los criterios de posible encefalitis autoinmune, se analizaron los expedientes, extrayéndose datos y registrando los principales síntomas que presentan. Se tomaron del expediente los reportes de resonancia magnética, electroencefalograma, reporte de análisis de Líquido cefalorraquídeo.

4.-Realización del análisis estadístico de los resultados obtenidos.

## 12. Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central, porcentajes y desviaciones estándar para variables continuas y frecuencias; porcentajes para variables categóricas. Para curvas de distribución normal se utilizaron pruebas paramétricas y para curvas de distribución anormal se utilizaron pruebas no paramétricas. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS IBM para versión Windows 20.

## 13. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue llevado a cabo de acuerdo a ley General de Salud en Materia de investigación de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, así como el tratado de Helsinky.

Fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital conforme al Artículo 14 de la Ley General de Salud en materia de Investigación.

**ARTÍCULO 14.-** La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;



V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

La información obtenida será confidencial y utilizada solo con fines de este protocolo de investigación conforme al Artículo 16 de la Ley General de Salud en materia de Investigación.

**ARTÍCULO 16.-** En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

La investigación se considera sin riesgo según el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación.

**ARTÍCULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación

intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El manejo de los residuos biológicos se dará conforme Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos en el artículo 19. Párrafo II.

**ARTÍCULO 19.-** Los residuos de manejo especial se clasifican como se indica a continuación, salvo cuando se trate de residuos considerados como peligrosos en esta Ley y en las normas oficiales mexicanas correspondientes:

II. Residuos de servicios de salud, generados por los establecimientos que realicen actividades médico-asistenciales a las poblaciones humanas o animales, centros de investigación, con excepción de los biológico-infecciosos;

## 16. Resultados

Se realizó la búsqueda en las hojas diarias del servicio de urgencias de referencias realizadas por probable encefalitis de origen autoinmune.

Tabla 1. Distribución de referencias por años

<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
2015	1	1.78
2016	3	5.35
2017	31	55.35
2018	17	30.35
2019	4	7.14
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

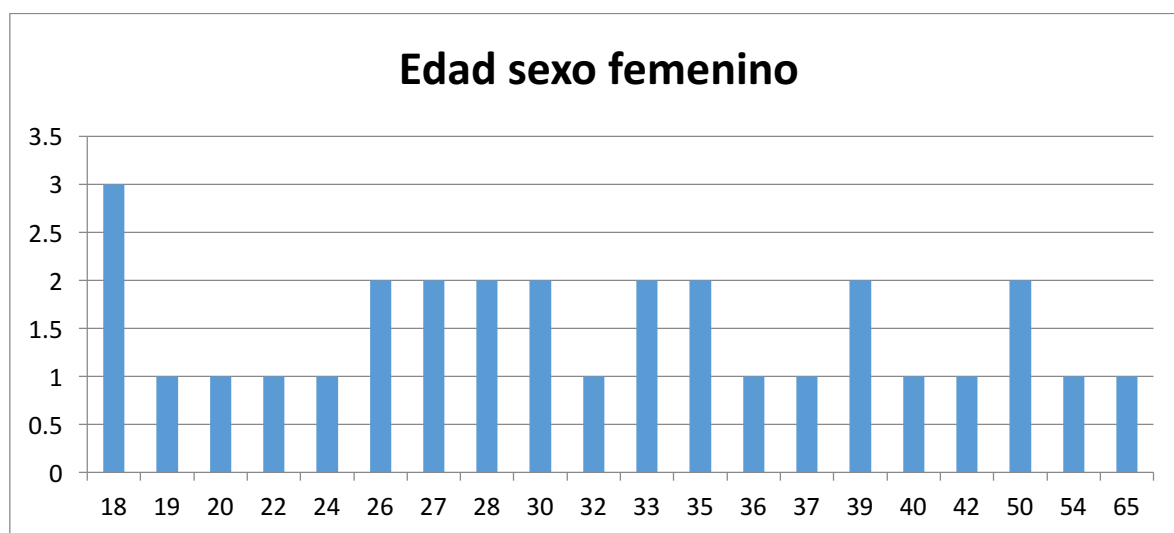
Tabla 1. Muestra la distribución de referencias por año que se realizaron por probable encefalitis autoinmune en el periodo 2015 a 2019; 2015 (1.78%). 2016 (5.3%). 2017 (55.35 %). 2018 (30.35%). Hasta febrero de 2019 se han realizado 4 referencias (7.14%).

Tabla 2. Distribución por sexo

Sexo	n	%
Femenino	30	53.57
Masculino	26	46.43
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

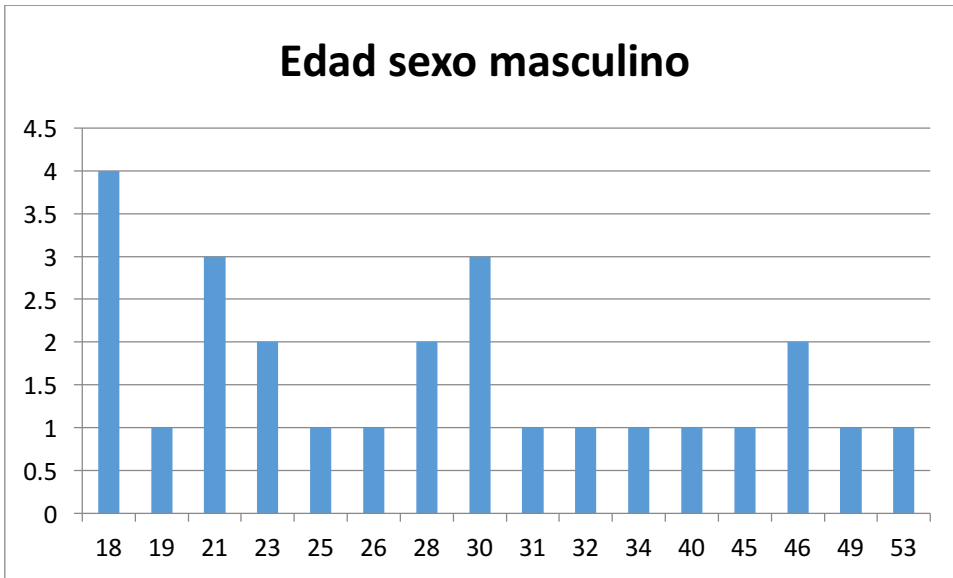
Tabla 2. Del total de la muestra, 30 corresponden al sexo femenino (53.57%) y 26 corresponden al sexo masculino (46.43%).

Gráfica 1. Distribución de edades en el sexo femenino



Gráfica 1. Distribución por edad en el sexo femenino, con una media de edad de 33.85; con una moda de 18 años. La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 65 años.

Gráfica 2. Distribución por edad en el sexo masculino



Gráfica 3. Distribución de por edad en el sexo masculino, donde se muestra una media de edad de 32.5, nuevamente la moda es de 18 años. La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 53 años.

Figura 3. Distribución por días de inicio del cuadro clínico

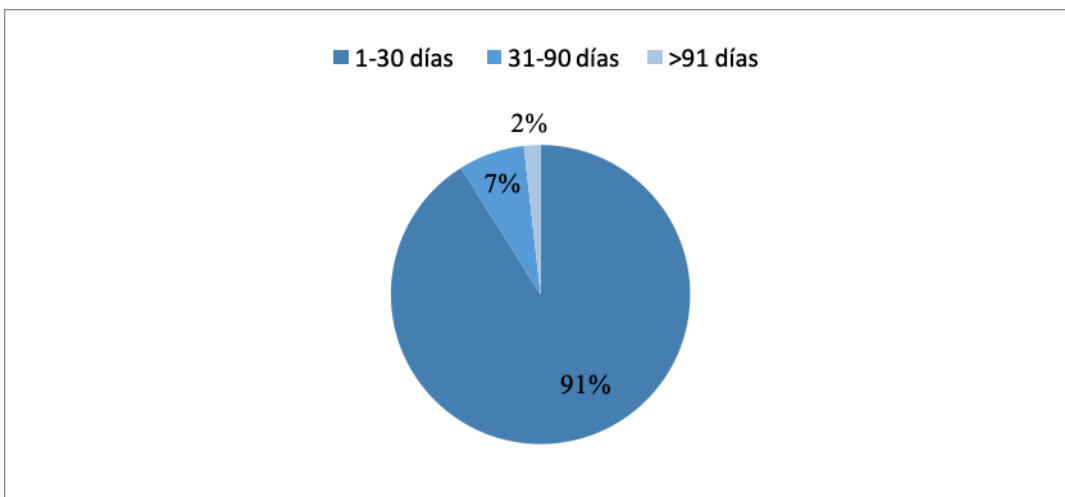


Figura 1. El 91 % de los pacientes (51) se presentó al servicio de urgencias con menos de 30 días de inicio del cuadro. El 7% (4) se presenta en el periodo de 31 a 90 días. Solo un paciente (2%) se presentó en un periodo mayor a 91 días. (180 días de evolución). La media fue de 15.4 días de evolución del cuadro.

Tabla 3. Distribución de pacientes con y sin síntomas prodrómicos

<b>Cuadro prodrómico</b>				
	<i>Con</i>	<i>síntomas</i>	n: 20	n:56
	<i>prodrómicos</i>			
N	20		100%	35.71%
Diarrea	4		20%	7.14%
Vías respiratorias	11		55%	19.64%
Emesis	5		25%	8.92%
<b>Total</b>	<b>20</b>			

Tabla 4. Muestra la distribución de los pacientes que presentaron un cuadro prodrómico (20) que equivalen al 36%, de los cuales el 7.14% (4) manifestaron síntomas diarreicos; el 19.64% (11) se presentaron con cuadro de vías respiratorias superiores; el 8.92% (5) presenta emesis como síntoma prodrómico. El 64.28 (36) % de los pacientes no presenta cuadro prodrómico.

Tabla 4. Sintomatología presentada

<b>Síntoma</b>	<b>n:56</b>	<b>%</b>
Memoria	19	33.92
Alteraciones en la atención	30	53.57
Alteraciones en el lenguaje	33	58.92
Ansiedad	5	8.92
Alucinaciones	34	60.71
Ideas delirantes	39	69.64
Convulsiones	14	25
Manifestaciones motoras	14	25
Catatonía	16	28.57
Ecofenómenos	7	12.5
Signos neurológicos focales	32	57.14
Alteración de la alerta	14	25
Disautonomía	17	30.35
Agitación	17	30.35
<b>Cualquiera de los anteriores</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

Tabla 4. Distribución de la presentación por síntomas; los síntomas psiquiátricos son el principal motivo por el cual acuden al servicio de urgencias. El 69.64% (39) de los pacientes expresaron ideas delirantes, siendo éste síntoma el más frecuente; el 60.71% (34) presenta alucinaciones. La ansiedad como síntoma inicial se presenta solo en el 8.92% de los pacientes. Las alteraciones cognitivas que se presentaron fueron, en memoria 33.92% (19), en atención 53.57% (30); en el lenguaje 58.92 (33). La alteración de la alerta, manifestaciones motoras y las crisis convulsivas se presentaron en el 25% (14). La disautonomía y la agitación se presentaron en el 30.35% de los pacientes (17). La catatonia se presentó en el 28.57 % (16) y los ecofenómenos en el 12.5% (7). Los signos neurológicos focales se presentaron en el 57.14% (32). Cabe mencionar que no se consideraron dentro de los signos neurológicos focales a las crisis convulsivas ni la alteración de la alerta, esto debido a que se consideran una categoría aparte en los criterios de posible encefalitis autoinmune de Graus.

Tabla 5. Distribución de las alteraciones cognitivas expresadas

<b>Síntoma</b>	<b>n:56</b>	<b>%</b>
Memoria	19	33.92
• Anterógrada	4	7.14
• Diferida	15	26.78
Atención	30	53.57
Lenguaje	33	58.92
• Mutismo	12	21.42



• Verborrea	5	8.92
• Desorganización en el lenguaje	16	28.57

Tabla 5. Muestra la distribución de las alteraciones cognitivas que se presentaron. Las alteraciones en la memoria se presentaron en el 33.92% (19), de las cuales el 7.14% correspondieron a alteraciones en la memoria anterógrada y el 26.78% (15) a alteraciones de la memoria diferida. Las alteraciones de la atención se mostraron en el 53.92% (30). Las alteraciones en el lenguaje se presentaron en el 58.92% (33), 21.42% (12) presentaron mutismo, 8.92% (5) presentaron verborrea y 28.57% (16) presentaron desorganización en el lenguaje.

Tabla 6. Distribución de los pacientes con crisis convulsivas

Síntoma	n:56	%
Crisis convulsivas	14	25
• Focales	2	3.57
• Generalizadas	12	21.42
Crisis convulsivas	14	25
• Motoras	12	21.42
• No motoras	2	3.57

Tabla 6. El 25% (14) de los pacientes presentó crisis convulsivas, sin historia previa de algún síndrome convulsivo. El 3.57% (2) presentó crisis convulsivas focales, con manifestaciones no motoras; 12 pacientes (21.45%) presentaron crisis convulsivas generalizadas.

Tabla 7. Distribución de los pacientes con manifestaciones motoras

Síntoma	n:56	%
Manifestaciones motoras	14	25
• Temblor fino	1	1.78
• Discinesias Orolinguales	7	12.5
• Discinesias de extremidades	6	10.71

Tabla 7. De los 56 pacientes, 14 (25%) presentaron manifestaciones motoras; las que se corroboraron en las referencias fueron temblor fino en el 1.78% (1); discinesias orolinguales 12.5% (7) y discinesias de extremidades 10.71% (6).

Tabla 8. Distribución de los pacientes con signos neurológicos focales

Síntoma	n:56	%
Signos neurológicos focales	41	73.21
• Hiperreflexia	7	12.5
• Hemiplejia	5	8.92
• Cerebelosos	7	12.5
• Babinski	3	5.35
• Signos frontales	7	12.5
• Disartria	2	3.57
• Mioclonía	1	1.78
• Cefalea	9	16.07

Tabla 8. Se muestra la distribución de los signos neurológicos focales, en este punto se hace una exclusión de la alteración del estado de alerta y las crisis convulsivas de inicio agudo, debido a que estas pertenecen a una categoría aparte en los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune; cefalea fue el signo neurológico que se presentó con mayor frecuencia, nueve pacientes (16.07%), seguido de hiperreflexia, signos cerebelosos y signos frontales con 12.5% cada uno (7 pacientes). Hemiplejia estuvo presente en 8.92% de los pacientes (5); el signo de Babinski se presenta en 3 pacientes (5.35%). Un paciente tuvo mioclonía lo que equivale a 1.78%.

Tabla 9. Distribución por cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune.

	Frecuencia	Porcentaje
ausente	29	51,8
presente	27	48,2
Total	56	100,0

Tabla 9. Muestra la distribución de los pacientes que cumplieron y no cumplieron los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune. 29 pacientes (51.8%) no cumplieron con dichos criterios; 27 pacientes (48.2%).

Tabla 10. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y el inicio agudo de síntomas psiquiátricos.

		Graus		Total	
		ausente	presente		
Síntomas psiquiátricos	ausente	Recuento	7	1	8
		%	24,1%	3,7%	14,3%
	presente	Recuento	22	26	48
		%	75,9%	96,3%	85,7%

Total	Recuento	29	27	56
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10. Del total de la muestra (56), solo un paciente (3.7%) muestra ausencia de síntomas psiquiátricos agudos y cumplimiento de los criterios de Graus. De los pacientes que presentaron síntomas psiquiátricos agudos (48), 22 no cumplieron con los criterios de Graus y 26 cumplieron con dichos criterios.

Tabla 11. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y el tiempo de evolución menor a 3 meses.

		Graus			
		ausente	presente		
Tiempo de evolución	ausente	Recuento	1	0	1
		%	3,4%	0,0%	1,8%
	presente	Recuento	28	27	55
		%	96,6%	100,0%	98,2%
Total	Recuento	29	27	56	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 11. Del total de pacientes (56), el 98.2% (55) cumplieron el criterio de temporalidad menor a 3 meses. Solo un paciente (1.8%), no cumplió dicho criterio. 27 pacientes cumplieron el criterio de temporalidad y con los criterios de Graus. Mientras que 28 pacientes que cumplieron el criterio de temporalidad, no cumplieron con los criterios de Graus.

Tabla 12. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y alteraciones en la memoria.

		Graus		Total	
		ausente	presente		
Alteraciones en memoria	ausente	Recuento	19	19	38
		%	65,5%	70,4%	67,9%
	presente	Recuento	10	8	18
		%	34,5%	29,6%	32,1%
Total		Recuento	29	27	56
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 12. Del total de pacientes (56), 8 presentaron alteraciones en la memoria y cumplieron con los criterios de Graus. 10 pacientes presentaron alteraciones en memoria pero no cumplieron con los

criterios de Graus. Diecinueve pacientes no presentaron alteraciones en la memoria, pero cumplieron con los criterios de Graus.

Tabla 13. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y alteración en el estado de alerta.

		Graus		Total	
		ausente	presente		
Alteración en el estado de alerta	ausente	Recuento	23	20	43
		%	79,3%	74,1%	76,8%
	presente	Recuento	6	7	13
		%	20,7%	25,9%	23,2%
Total		Recuento	29	27	56
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 13. Del total de pacientes (56), 7 presentaron alteraciones en el estado de alerta y cumplieron con los criterios de Graus. 6 pacientes presentaron alteración en el estado de alerta pero no cumplieron con los criterios de Graus. 23 pacientes no presentaron alteración en el estado de alerta, sin embargo cumplieron con los criterios de Graus.

Tabla 14. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y presencia de signos neurológicos focales.

			Graus		Total
			ausente	presente	
Signos neurológicos focales	ausente	Recuento	17	3	20
		%	58,6%	11,1%	35,7%
	presente	Recuento	12	24	36
		%	41,4%	88,9%	64,3%
Total	Recuento		29	27	56
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 14. Del total de pacientes (56), 24 presentaron signos neurológicos focales y cumplieron con los criterios de Graus. 12 pacientes presentaron signos neurológicos focales pero no cumplieron con los criterios de Graus. 3 pacientes no presentaron signos neurológicos focales, pero cumplieron con los criterios de Graus.



Tabla 15. Tabla cruzada entre pacientes que cumplen criterios para posible encefalitis autoinmune y presencia de crisis convulsivas.

		Graus		Total	
		ausente	presente		
Crisis Convulsivas	ausente	Recuento	24	17	41
		%	82,8%	63,0%	73,2%
	presente	Recuento	5	10	15
		%	17,2%	37,0%	26,8%
Total		Recuento	29	27	56
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15. Del total de pacientes (56), 10 tuvieron crisis convulsivas y cumplieron con los criterios de Graus. 5 pacientes cursaron con crisis convulsivas pero no cumplieron con los criterios de Graus. 17 pacientes no presentaron crisis convulsivas, pero cumplieron con los criterios de Graus.

## Resultado de pruebas de asociación estadística

Mediante la utilización de la chi cuadrada se realizó un análisis de comparación entre el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune y la aparición de síntomas psiquiátricos agudos, así como con la aparición de signos neurológicos focales.

Tabla 16. Resultado de la prueba chi cuadrada síntomas psiquiátricos con cumplimiento de criterios de Graus.

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,768 <sup>a</sup>	1	,029
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	3,245	1	,072
Razón de verosimilitud	5,324	1	,021
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	4,683	1	,030
N de casos válidos	56		

En este caso al hacer la comparación entre el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune y la aparición aguda de síntomas psiquiátricos, se obtiene una significación asintótica de 0.029, lo que significaría una relación estadísticamente significativa. Sin embargo en la tabla de 2x2 tenemos el 50% de valores menores a 5, esto obliga a hacer una prueba de corrección de

Yates, con lo que la significación asintótica cambia a 0.072, muestra que la relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 17. Resultado de la prueba chi cuadrada signos neurológicos focales con cumplimiento de criterios de Graus.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,746 <sup>a</sup>	1	,000
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	11,755	1	,001
Razón de verosimilitud	14,824	1	,000
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	13,501	1	,000
N de casos válidos	56		

La asociación entre el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune y la aparición de algún signo neurológico focal muestra una significación asintótica menor a 0.05, significando relación estadísticamente significativa; sin embargo en la tabla 2x2 no se cuenta con ningún valor inferior a 5, por lo que se hace corrección de Yates con lo que arroja un valor de p de 0.001, es decir relación estadísticamente significativa.

## 16. Discusión

En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez se ha realizado un esfuerzo importante para identificar pacientes con este tipo de encefalitis; en 2015 se realizó una única referencia ante esta sospecha diagnóstica, en 2016 se realizaron 3 referencias; posteriormente se observó un repunte de la cantidad de referencias, esta situación se puede asociar a esfuerzos constantes para la concientización, identificación y sospecha principalmente por médicos especialistas en formación.

En este estudio se observó que la distribución por sexo fue mayor para el sexo femenino (30), mientras que para el sexo masculino fue de 26. En la literatura se menciona una mayor frecuencia de esta entidad en el sexo femenino, por lo que concuerda con lo previamente descrito.

La presentación atípica de las encefalitis autoinmunes y en especial de la mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA, donde inicialmente predominan los síntomas psiquiátricos orilla a que esta encefalitis sea valorada de forma inicial por servicios de atención psiquiátricos, condicionando diagnósticos erróneos, retraso en la instalación de tratamiento adecuado y en muchos casos, la muerte. Ante esto se propone en 2016 por Graus y colaboradores, criterios que conjuntan signos y síntomas tanto clínicos como paraclínicos para un correcto diagnóstico y manejo de forma precoz.

Los criterios de Graus se proponen como una herramienta de abordaje diagnóstico, dichos criterios diagnósticos se van refinando progresivamente, mediante la adición de resultados de estudios paraclínicos, principalmente resonancia magnética de encéfalo, electroencefalograma y análisis citológico y citoquímico de LCR. Es muy difícil tener de primera intención este tipo de auxiliares en cualquier servicio de urgencias y por ende, en instituciones de salud mental.

Lo propuesto por Graus son criterios que funcionan de forma escalonada, inicialmente amplios y no específicos, con lo que se favorece la identificación de casos posibles de encefalitis autoinmunes; posteriormente se crean criterios para las encefalitis autoinmunes más comunes, siendo para la encefalitis en contra del receptor NMDA los propuestos como “Criterios de Graus para probable

encefalitis anti-rNMDA” (anexo 1), donde se requiere el cumplimiento de la temporalidad menor a 3 meses de 4 de 6 signos clínicos; así como hallazgos anormales en el EEG y/o pleocitocis o bandas oligoclonales en LCR; Junto con el criterio de exclusión de algún otra causa. (Anexo 2)

Ante la imposibilidad de tener recursos paraclínicos, en este estudio optamos por tomar los criterios generales de “Posible encefalitis autoinmune”; mismos que en su primer criterio demandan el cumplimiento de temporalidad menor a 3 meses de alteraciones de la alerta o aparición de síntomas psiquiátricos; en esta categoría no se encuentra especificado que o cuales síntomas psiquiátricos son los que predominan. El segundo criterio toma dos puntos clínicos, aparición de crisis convulsivas y aparición de signos neurológicos focales; y dos paraclínicos, pleocitocis en LCR y cambios sugestivos de encefalitis en resonancia magnética de encéfalo. El tercer punto nuevamente es la exclusión de algún otra causa.

Es claro que al no tener acceso a estudios paraclínicos y por ende descartarlos para este estudio, tuvimos un sesgo, mismo que se evidenció en el momento de analizar los datos de forma estadística.

Al relacionar el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune con síntomas psicóticos de inicio reciente, no tenemos una relación estadísticamente significativa. En esta situación hay una gran cantidad de factores influyentes, en primer punto al utilizar estos criterios englobamos encefalitis que a pesar de tener origen autoinmune, no cursan con el cuadro clínico típico de las encefalitis mediadas por anticuerpos contra el receptor NMDA. En segundo punto tenemos lo poco específico que es el ítem de “síntomas psiquiátricos de inicio agudo” donde no se detallan que tipo de sintomatología psiquiátrica se necesita presentar. Como tercer y último punto, la arbitrariedad de excluir los dos ítems de resultados paraclínicos.

Al relacionar el cumplimiento de los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune con la aparición de algún signo focal neurológico, se obtiene una relación estadísticamente significativa, esto es atribuible a que el curso de una entidad eminentemente psiquiátrica no presenta en su

evolución aparición de signos neurológicos focales; sin embargo estamos nuevamente expuestos a la limitación de la poca sensibilidad de estos criterios.

## 16. Conclusión

Es evidente que a pesar de las limitaciones del estudio se obtuvo un resultado positivo, esto hace notar que el abordaje sistematizado en esta entidad conlleva a un diagnóstico más certero.

Ante esto se propone un flujograma de procedimiento para casos sospechosos de encefalitis contra el receptor NMDA, inicialmente tomando como tamizaje a los criterios de Graus para posible encefalitis autoinmune; posteriormente, en caso de cumplimiento de dichos criterios, se propone el uso del EEG como un recurso paraclínico, mismo que es parte de los criterios de Graus para probable encefalitis contra el receptor NMDA, de fácil acceso, no invasivo y de costo bajo.

Se propone la realización del EEG en las primeras 24 horas posterior al ingreso; el encontrar en el trazo enlentecimiento focal o difuso, actividad desorganizada, algún foco epiléptico, o el patrón Delta-Brush, sería el criterio para comenzar el manejo con bolos de esteroide, de esta manera mejorar el pronóstico del paciente, incluso llegar a la restitución ad integrum de las funciones cognitivas.

Los bolos de esteroide son generalmente iniciados con metilprednisona 1gr cada 24 horas por 5 días, esto propuesto por Dalmau et al. 2011. (26) Lo que se propone es que ante el hallazgo de anomalía en el EEG se inicie metilprednisolona 1 mg cada 24 horas por 5 días, con la evaluación periódica ante el inicio de disautonomías, presencia de crisis convulsivas, o persistencia de la sintomatología inicial.

Una vez se realice esta propuesta de procedimiento para casos sospechosos de encefalitis contra el receptor NMDA en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, se abrirían dos nuevas líneas de investigación, uno en donde se relacione la aparición de síntomas psiquiátricos con el cumplimiento de los criterios de Graus para probable encefalitis contra el receptor NMDA, y otro donde se evalúe la respuesta clínica del uso de inmunoterapia de forma precoz, ambos estudios tendrían mayor validez y posicionaría al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez como una potencia en el diagnóstico oportuno y manejo precoz de esta entidad, no solo a nivel Latinoamérica si no como una potencia mundial.

Figura 5. Flujograma de procedimiento diagnóstico para casos sospechosos de encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA.

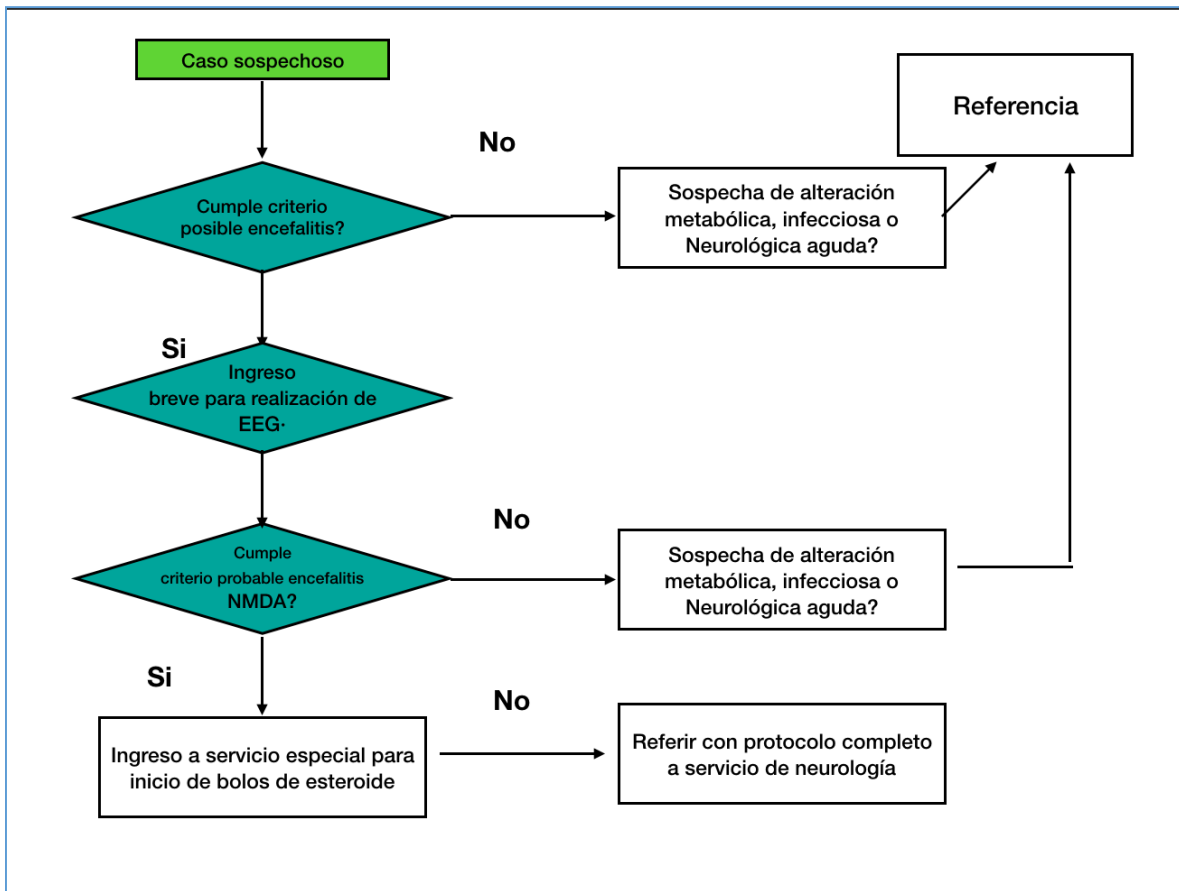
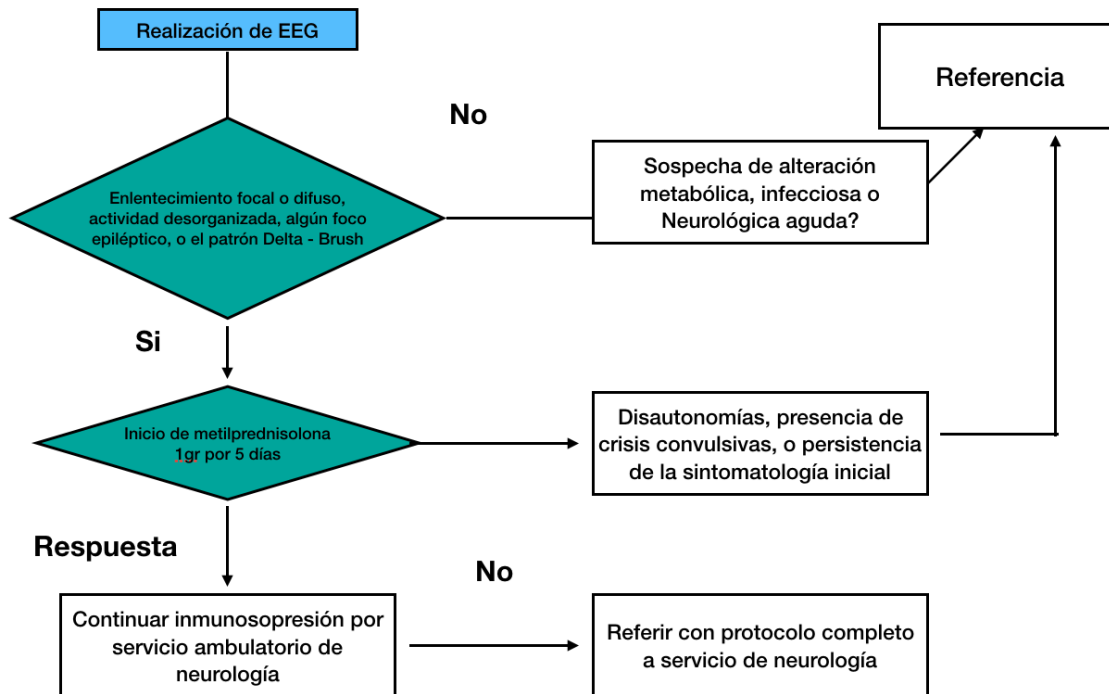




Figura 6. Flujograma de tratamiento para casos que cumplan los criterios de Graus para probable encefalitis mediada por anticuerpos contra el receptor NMDA.



## ANEXOS

**Table 1S: Differential diagnosis in patients with possible autoimmune encephalitis**

<b>Disorder</b>
CNS infections <sup>14</sup>
Septic encephalopathy <sup>15</sup>
Metabolic encephalopathy <sup>16</sup>
Drug toxicity*
Cerebrovascular disease <sup>17</sup>
Neoplastic disorders <sup>18</sup>
Creutzfeldt-Jakob disease <sup>19</sup>
Epileptic disorders <sup>12</sup>
Rheumatologic disorders (e.g., lupus, sarcoidosis, other) <sup>20</sup>
Kleine-Levin <sup>21</sup>
Reye syndrome (children) <sup>22</sup>
Mitochondrial diseases <sup>23</sup>
Inborn errors of metabolism (children) <sup>24</sup>

\*Including use of illicit drugs, direct neurotoxic effect of prescribed drugs or through induction of seizures, posterior reversible encephalopathy, idiosyncratic reaction (e.g. neuroleptic malignant syndrome), drug interaction (e.g. serotonergic syndrome) or drug withdrawal.

Tomado de Graus F y cols. 2016 (15)

## Bibliografía

1. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin*. 2017.
2. Lúa ML, Plascencia A, Paredes P, de Armas Y, Raygoza M, Martínez E, et al. Identificación etiológica de agente virales en encefalitis aguda en Guadalajara México: 2011-2015. *Biomédica*. 2018.
3. Dalmau J, Graus F, Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018.
4. Gable M, Sheriff H, Dalmau J, Tilley D, Glaser C. 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. *Clin Infect Dis*. 2012.
5. Parada-Garza J, Armendariz-Betancourt I, Martinez-Rodriguez H. Encefalitis contra los receptores NMDA mimetizando un síndrome neuroléptico maligno. *Rev Mex Neuroci*. 2014.
6. Gonzalez-Latapi P, Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Calleja-Castillo J, González-Aguilar. Encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR): reporte de un caso. *Gac Mex Med*. 2014.
7. Corcelis J, Goldberg G, Norton A. "LIMBIC ENCEPHALITIS" AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA. *Brain*. 1968.
8. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2005.
9. Sansing L H, Tüzün E, W Kon M, Baccon J, Lynch D R, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature*. 2007.

10. Patil V, Kulkarni S, Udwardia-Hegde A, Sayed R J, Grag M. Anti-N-metil-D-aspartate receptor encephalitis during relapse of herpes simplex encephalitis in a Young boy: A brief review of literatura. *Neurology India*. 2017.
11. Lynch D R, Ratalle A, Dong Y N, Roslin K, Gleichmann A, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Adv Pharmacol*. 2018.
12. Kayser M S, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res*. 2014.
13. Planagumà J, Leyboldt F, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, Martín-García E, Aguilar E, Titulaer MJ, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain*. 2015.
14. Makoto H, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangue T, Spatola M, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 2018.
15. Graus F, Titulaer M J, Balu R, Benseler S, Bren GC, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016.
16. Palakkuzhiyil N, Moideen S. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia in a middle aged male. *Asian J Psychiatr*. 2018.
17. Cheuk-Him A, Tripic M, Mirsattori S M. Teratoma-negative Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting with a Single Generalized Tonic-clonic Seizure. *Ebc*. 2017.
18. Hébert J, El-Sadi F, Maurice C, Wenberg R, Tang-Wai D. Adult-Onset Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor Encephalitis Presenting as a Non-Fluent Aphasia. *Can J Neurol Sci*. 2007.
19. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EJ, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008.

20. Thippeswamy H, Shanker-Reddy M S, Granjekar S, Nagappa M, Mahadevan A, Arvinda HR, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as postpartum psychosis a clinical description and review. Arch Womens Ment Health. 2018.
21. Kuo-Wei L, Li-Min L, Meng-Wi W. Fulminant course in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with bilateral ovarian teratomas. Medicine. 2018.
22. Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N, Kanazawa N, Hattori K, Ugawa Y et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurol. 2018.
23. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. Jcn. 2018.
24. Yildirim M, Konuskan B, Yalnizoglu D, Topanoglu H, Erol I, Anlar B. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis in children; A series of 12 patients. Epilepsy Behav. 2018.
25. O Fustinoni. Semiología del Sistema Nervioso, 14a ed., El ateneo, 2006.
26. Mann P A, Grebenciucova E, Lukas R V. Anti-N-methyl-d-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. Dovepress. 2014.