



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**El espectro clínico y epidemiológico de la encefalitis en el  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador  
Zubirán.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

**FERNANDO LÓPEZ ALVIS**

TUTOR DE TESIS

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

Ciudad de México

Octubre 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**El espectro de la encefalitis en el Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**TESIS**

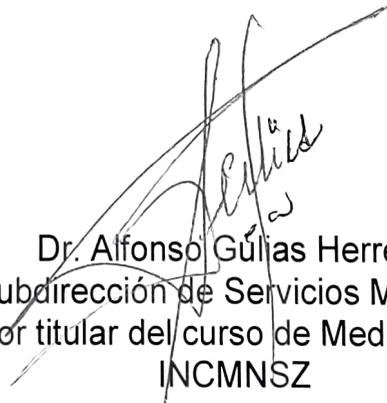
Para obtener el título de  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**



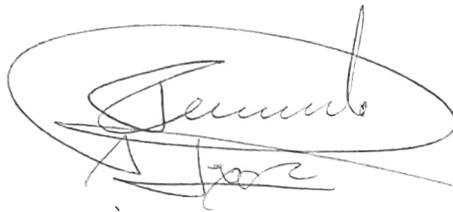
Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza  
INCMNSZ



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Alfonso Gúñas Herrero  
Subdirección de Servicios Médicos  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
INCMNSZ



Dr. Fernando López Alvis  
Residente de cuarto año de Medicina Interna  
INCMNSZ

## Índice

1. Introducción.....	3
2. Marco teórico.....	5
3. Justificación.....	11
4. Objetivos.....	13
5. Pacientes y métodos.....	14
6. Resultados.....	16
7. Discusión.....	29
8. Conclusiones .....	34
9. Referencias.....	35

## **El espectro clínico y epidemiológico de la encefalitis en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

### **Introducción.**

La encefalitis aguda es una condición que se origina de la inflamación del parénquima cerebral, principalmente por causas infecciosas y autoinmunes, y que ocasiona un espectro clínico caracterizado principalmente por síndrome de encefalopatía, alteración del estado de alerta (ya sea disminución del estado de conciencia o cambios de la personalidad), además de un gran espectro de manifestaciones neurológicas que van desde crisis convulsivas a alteraciones del nervio periférico<sup>1</sup>. Se trata de una entidad clínica poco común, con una incidencia aproximada de 5-10 por 100,000 casos de forma anual, con la mayor incidencia en niños y ancianos<sup>2</sup>. La etiología del síndrome de encefalitis en las series más grandes es infecciosa en un 40-50%, las causas autoinmunes aproximadamente en un 20-30%, y hasta en un 30-40% de los casos no se identifica una causa a pesar de una evaluación extensiva<sup>2 3</sup>. Es una entidad con altos costos asociados a hospitalización<sup>4</sup>, con una mortalidad de este síndrome varía de 7 a 18%, y puede ocasionar discapacidad grave hasta en un 56% de los sobrevivientes<sup>5</sup>. A pesar de su alta morbilidad, permanece como un síndrome poco estudiado a nivel mundial, y más aún en países en vías de desarrollo, incluyendo México y América Latina.

Las encefalitis de origen infeccioso pueden ser causadas por virus, bacterias u hongos, identificándose incluso más de 100 agentes etiológicos diferentes. La prevalencia de los diferentes agentes etiológicos varía según la región geográfica, y de igual forma la mortalidad y desenlaces a largo plazo dependen del agente identificado<sup>6</sup>. Los causantes más frecuentemente identificados son los virus, siendo el virus de herpes simple (VHS) el más común en casos esporádicos. La identificación de los diversos agentes infecciosos depende también de los recursos

disponibles para su investigación, ya que se puede requerir de PCR, detección de antígenos en suero y líquido cefalorraquídeo, cultivos, etc <sup>1</sup>. El tratamiento oportuno puede ser crucial para el desenlace de las encefalitis infecciosas, sin embargo, es importante notar que no existe un tratamiento específico para muchos agentes infecciosos causantes de encefalitis <sup>6</sup>.

Las causas autoinmunes de encefalitis pueden ocurrir en el curso de enfermedades sistémicas (LEG), enfermedades desmielinizantes o en asociación con anticuerpos antineuronales<sup>2</sup>. Fisiopatológicamente existen 2 tipos de encefalitis autoinmunes, las primeras son causadas por anticuerpos contra antígenos intracelulares y se caracterizan por estar más frecuentemente asociadas a cáncer, el daño es causado por células T y tienen una pobre respuesta a la inmunoterapia. Las segundas incluyen un gran número de enfermedades descritas en la última década, causadas por anticuerpos contra antígenos de superficie (receptores sinápticos, canales iónicos u otras proteínas), en donde la presencia de los anticuerpos causa la disfunción de las proteínas, receptores, que a su vez son causantes de las manifestaciones clínicas<sup>7</sup>. Este grupo de enfermedades pueden cursar con menor grado de inflamación en estudios complementarios, lo que dificulta su identificación, por lo que se han propuesto criterios clínicos para facilitar la identificación de estos casos <sup>8</sup>. Algunos estudios sugieren que la incidencia de las encefalitis autoinmunes puede ser igual a la de las encefalitis por agentes virológicos específicos <sup>9</sup>. Este grupo de enfermedades está asociado a un alto costo de atención médica <sup>10</sup>, sin embargo, aquellas con anticuerpos contra antígenos de superficie tienen una buena respuesta a tratamiento inmunosupresor, por lo que su identificación es de suma importancia <sup>7</sup>. El estudio de la encefalitis autoinmune se ha hecho principalmente en países desarrollados, por lo que en gran parte se desconocen los datos epidemiológicos en países de América Latina.

## Marco teórico.

### Encefalitis

La encefalitis aguda se define como una inflamación del parénquima cerebral asociado a disfunción neurológica <sup>11</sup>. Un hecho que complica el diagnóstico de la encefalitis es la sobreposición clínica que existe con la encefalopatía, que se refiere a un estado de alteración del estado mental, manifestado como confusión, desorientación, cambios del comportamiento u otros trastornos cognitivos, con o sin inflamación del parénquima cerebral, siendo ejemplos de esto último la encefalopatía metabólica o de origen tóxico. Se considera que el examen histopatológico es el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo, esto se hace de forma muy esporádica fuera el escenario post-mortem. Es por eso que los estudios de LCR o de imagen se usan como subrogados de la inflamación cerebral<sup>12</sup>. Sin embargo, las encefalitis, sobre todo de origen autoinmune, pueden cursar sin pleocitosis o sin anomalías en estudios radiológicos <sup>2</sup>. Por estas razones el Consorcio Internacional de Encefalitis propuso una definición estandarizada para casos de encefalitis que facilitara la vigilancia e investigación clínica (tabla 1)<sup>12</sup>. Algunas limitantes de esta definición, señaladas por los mismos autores, son entidades que causen disfunción cerebral sin alteración del estado de alerta (eg, ataxia cerebelar post-varicela), la falta de un límite máximo de tiempo de alteración del estado de alerta (con el fin de abarcar presentaciones subagudas o crónicas), y la necesidad del uso de estudios complementarios, que se deben tomar en cuenta en estudios que la utilicen.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos para Encefalitis y Encefalopatía de etiología probablemente Infecciosa o Autoinmune**

Criterio mayor (requerido):

Pacientes que se presentan con alteración del estado mental (definido como disminución o alteración del nivel de conciencia, letargia o cambios en la

personalidad), con duración de $\geq 24$ horas sin una causa alternativa identificada.
Criterios menores (2 para encefalitis posible; $\geq 3$ para encefalitis probable o confirmada*):
Fiebre documentada ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) dentro de las 72h antes o después de la presentación
Crisis convulsivas generalizadas o parciales no totalmente atribuibles a un trastorno convulsivo preexistente.
Hallazgos neurológicos focales de nueva aparición.
Conteo de leucocitos en líquido cefalorraquídeo $\geq 5/\text{mm}^3$ .
Anormalidades en parénquima cerebral en estudios de neuroimagen sugestivos de encefalitis, que sean nuevos con respecto a estudios previos o parezcan de instauración aguda.
Anormalidades en electroencefalografía que sean consistentes con encefalitis y no sean atribuibles a otra causa.
*La encefalitis confirmada requiere de confirmación histopatológica, evidencia definida de infección aguda con un microorganismo fuertemente asociado a encefalitis de un espécimen apropiado o evidencia laboratorial de condición autoinmune fuertemente asociada a encefalitis.
Adaptado de: Venkatesan, A. et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin. Infect. Dis. 57, 1114–1128 (2013).

### **Encefalitis autoinmune.**

Las encefalitis de origen autoinmune son un grupo de enfermedades que se han descubierto de forma reciente, reconociéndose dentro de los últimos 10 años muchas de estas. Estas enfermedades pueden estar asociadas a anticuerpos de superficie neuronal o proteínas sinápticas, que pueden originar síntomas que asemejan una encefalitis de origen infeccioso, además de casos con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas sin fiebre o pleocitosis. . El tipo más común de encefalitis autoinmune es la encefalitis con anticuerpos contra el receptor

N-metil-D-aspartato (NMDAR), seguido por la encefalitis con anticuerpos contra la proteína LGI1. Actualmente existen más de 10 enfermedades descritas, que se manifiestan de forma general como síndromes neuropsiquiátricos complejos difíciles de diferenciar de aquellas de origen infeccioso <sup>13</sup>.

Algunos estudios sugieren que la incidencia de estos tipos de encefalitis es más común de lo previamente planteado. Un estudio poblacional prospectivo y multicéntrico, sugiere que se tratan de la tercera causa más común de encefalitis, detrás de causas virales en general y ADEM de origen post-infeccioso<sup>9</sup>. Incluso algunas registros prospectivos han encontrado que la incidencia de la encefalitis anti-NMDAR podría ser más común que las de etiología viral individual <sup>14</sup>. También se ha observado un incremento anual de la frecuencia con la que se diagnostican estas entidades en diferentes países <sup>9 15</sup>, en relación con el mayor número de enfermedades descritas, mayor reconocimiento y disponibilidad de las pruebas. Sin embargo, estas entidades podrían estar subdiagnosticadas en países en vías de desarrollo<sup>16</sup>. Ya que actualmente es difícil contar con pruebas de identificación de estos anticuerpos de forma rápida, se han propuesto criterios diagnósticos basados en hallazgos clínicos para estas enfermedades<sup>8</sup>.

**Criterios para encefalitis autoinmune con anticuerpos negativos pero probable** (se deben cumplir los 4 criterios): 1) inicio subagudo (progresión rápida de menos de 3 meses) de déficits de memoria de trabajo (memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos; 2) exclusión de síndromes bien definidos de encefalitis autoinmune (eg, encefalitis límbica típica, ADEM, etc); 3) ausencia de anticuerpos bien caracterizados en suero y LCR, y por lo menos 2 se los siguientes: anormalidades en RM sugestivas de encefalitis autoinmune (T2 en temporales uni o bilateral o multifocal sugerente de desmielinización o inflamación), pleocitosis en LCR, bandas oligoclonales específicas de LCR o índice de IgG en LCR elevado o ambos, biopsia cerebral que muestra infiltrados inflamatorios y excluye otros trastornos (eg, tumores); 4) exclusión razonable de otras causas. <sup>8</sup>

**Encefalitis autoinmune posible** (cumple los siguientes 3 puntos): 1) inicio subaguda (progresión rápida de menos de 3 meses) de déficits de memoria de trabajo (memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos; 2) por lo menos uno de los siguientes: nuevos hallazgos focales del SNC, crisis convulsivas no explicadas por un trastorno previo conocido, pleocitosis en LCR (conteo leucocitario  $\geq 5$  /mm<sup>3</sup>), características sugestivas de encefalitis en RM; 3) exclusión razonable de otras causas. <sup>8</sup>

### **Síndromes de encefalitis autoinmunes.**

El síndrome más común de encefalitis autoinmune es la encefalitis con anticuerpos contra NMDAR <sup>7</sup>. El NMDAR, es un receptor que media la actividad excitatoria en sistema nervioso central, de una distribución diversa, importante en la plasticidad sináptica y en la potenciación de señal en hipocampo. Hay algunas drogas que antagonizan su función como fenciclidina y ketamina, que causan síntomas psicóticos similares a esta enfermedad <sup>17</sup>. La fisiopatología propuesta inicia con un desencadenante, que pueden ser tumores o virus. En este caso un teratoma, como cualquier tumor puede tener cambios necróticos, que a su vez liberan antígenos a la circulación y que alcanzan los ganglios regionales, en donde son presentados a células B que se vuelven de memoria. Éstas células pueden pasar a la circulación, pasar la barrera hematoencefálica y llegar al sistema nervioso central, en donde sufren una reestimulación y se vuelven células plasmáticas que producen los antiNMDAR<sup>13</sup>.

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes, con una relación de 4 a 1, con una edad media de presentación de 21 años, y que no es exclusiva de adultos, ya que hasta el 40% con menores de 18 años. Está caracterizada por un síndrome neuropsiquiátrico complejo<sup>18</sup>. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían de acuerdo con el grupo de edad, predominando en niños crisis convulsivas, movimientos anormales, alteraciones en el estado de alerta. En el caso de los adultos inicialmente predominan las manifestaciones psiquiátricas.

También, las manifestaciones clínicas varían durante el curso de la enfermedad. Muchos pacientes presentan el antecedente de un pródromo viral (malestar general,

febrícula), seguido de el predominio de manifestaciones psiquiátricas como alucinaciones, agitación, pensamiento desorganizado, pensamientos delirantes, que puede durar un par de semanas. Posteriormente la gran mayoría de los casos llega a una fase donde predominan las manifestaciones neurológicas y donde pueden llegar a requerir de cuidados intensivos, como movimientos anormales (que pueden ser muy diversos, casi siempre movimientos distónicos faciales y braquiales), crisis convulsivas, disautonomía, hipoventilación central. Posterior a esta fase continúa una fase de convalecencia en donde existen algunos déficits más prolongados, como alteraciones en la función ejecutiva, impulsividad, hipersomnia<sup>8,18,19</sup>.

El abordaje de estos pacientes contempla de forma general, una RM, EEG y punción lumbar. En cuanto a la RM sólo un 35% presenta anormalidades muy tenues, principalmente hiperintensidades en FLAIR en región cortical, subcortical y cerebelar<sup>7</sup>. En el caso del EEG lo principal es encontrar una actividad lenta y desorganizada; aunque también podemos encontrar actividad epiléptica y un patrón más específico conocido con *extreme delta brush*, asociado a cuadros más graves y prolongados<sup>7,20</sup>. En el caso del PET, no se realiza de rutina, sin embargo, se ha descrito un patrón de gradiente frontooccipital, es decir actividad aumentada en corteza frontal y disminuida en corteza occipital, y podría ser de utilidad en casos con imagen normal<sup>21</sup>. En el caso del análisis del líquido cerebroespinal, el 63% de los adultos se presentan con pleocitosis<sup>22</sup>, notando que LCR normal no excluye el diagnóstico. En el caso de encefalitis anti-NMDAR se puede considerar pedir bandas oligoclonales, y en este caso, sólo un 7% de pacientes quedan con un líquido cerebroespinal normal<sup>22,23</sup>.

El tratamiento de primera línea son esteroides IV, inmunoglobulina intravenosa o plasmáferesis, que en algunos casos se dan de forma conjunta. Aunque no existen estudios aleatorizados en general se espera una respuesta a las 4 semanas, en caso de que no se presente se pueden dar tratamientos de segunda línea como rituximab o ciclofosfamida. De forma individualizada se dan tratamientos de

mantenimiento y de acuerdo con la fisiopatología se han probado otros como bortezumib o tocilizumab<sup>19,24</sup>.

El segundo síndrome clínico más común en las encefalitis autoinmunes con anticuerpos contra antígenos de superficie es la encefalitis límbica, que es proceso inflamatorio del lóbulo temporal medial, amígdala, hipocampo, corteza frontobasal y del cíngulo<sup>13</sup>. Se manifiesta como desarrollo agudo de cambios de humor, depresión, ansiedad, pérdida de la memoria a corto plazo y un grado variable de amnesia retrógrada. Puede ser ocasionada anticuerpos contra antígenos intracelulares y por virus<sup>7,13</sup>. En el caso de anticuerpos contra antígenos de superficie puede ser ocasionado por varios anticuerpos, por ejemplo, anti-LGI1, GABAb, AMPAR. En todos estos casos la RM es muy importante en el diagnóstico y nos permite ver las lesiones previamente descritas. En el caso de LGI1 es más común en hombres, se presenta comúnmente con hiponatremia y no está asociado a cáncer. En el caso de GABAb, como uno podría esperar al afectar la función de este receptor es común la manifestación con crisis convulsivas y se asocia principalmente a cáncer de pulmón de células pequeñas, y en el caso de anticuerpos contra AMPAR está asociada a neoplasias en 65%<sup>13,25</sup>.

## **Justificación.**

El estudio de la encefalitis aguda ha cobrado particular importancia en años recientes debido a la identificación de las enfermedades por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal. Este grupo de enfermedades representan un reto diagnóstico por la presentación clínica, por los hallazgos heterogéneos en estudios diagnósticos y por la poca disponibilidad de estudios para detección de los anticuerpos en muchas partes del mundo. Un factor que aumenta aún más la complejidad de este tema en nuestro entorno es la falta de estudios epidemiológicos de estas encefalitis para detectar características específicas de nuestra población que podrían aumentar el diagnóstico de estas.

Otro factor importante a considerar en la encefalitis aguda, es continuar la vigilancia de la epidemiología de encefalitis de origen infeccioso, ya que cada vez existen más técnicas para la detección de agentes infecciosos causantes. Existen también muchos casos de encefalitis viral cuya presentación es muy similar a otros tipos de encefalitis, por lo que sería importante detectar las diferencias en la presentación de los casos en nuestra población. Un aspecto bastante importante que muchas veces se ignora en el estudio de las encefalitis, son aquellos casos en donde no se encuentra un agente etiológico de origen infeccioso y autoinmune. Se presume que esta situación podría deberse a el tiempo de toma de muestra de la punción lumbar, a la presencia de agentes infecciosos desconocidos, presencia de anticuerpos no descritos. Es de gran importancia no dejar de lado el estudio de las encefalitis de origen desconocido ya que podrían mostrarnos algunas características para aumentar el número de casos de etiología confirmada en un futuro, con el advenimiento de nuevas tecnologías en microbiología y detección de anticuerpos.

El Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, al ser un centro de tercer nivel, cuenta con los recursos para llevar a cabo una evaluación exhaustiva de los casos de encefalitis, y se trata de un hospital de referencia en la zona para estos casos. Por lo tanto, ante la falta de información a nivel nacional y regional, resulta de gran importancia la descripción de los datos epidemiológicos, clínicos,

bioquímicos y de estudios complementarios en esta población, además del registro del tratamiento administrado en el caso de encefalitis de origen autoinmune.

### **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas (principalmente en estudios del LCR), imagenológicas, electroencefalográficas y en estudios de medicina nuclear de los pacientes diagnosticados con encefalitis del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

## **Objetivos:**

### **Objetivo general:**

Describir y comparar las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, imagenológicas, electroencefalográficas y en estudios de medicina nuclear, de los diferentes tipos de encefalitis tratadas en el INCMNSZ, en el período del año 2014 al 2019.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar el predominio de sexo, edad, comorbilidades y estado de inmunosupresión entre los diferentes tipos de encefalitis.
- Determinar la frecuencia y predominio de síntomas y presentación clínica entre los diferentes tipos de encefalitis.
- Analizar y comparar los valores de diferentes estudios de laboratorio (estudio del LCR, biometría hemática, PCR), radiológicos (TC y RM de cráneo), electroencefalográficos y PET-FDG entre los diferentes tipos de encefalitis.
- Determinar la frecuencia de los aislamientos microbiológicos en el caso de encefalitis infecciosa.
- Determinar la frecuencia del tipo, anticuerpos encontrados y tratamiento administrado en las encefalitis autoinmunes.

## **Pacientes y métodos.**

Diseño: observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población de estudio: Cohorte retrospectiva de pacientes con encefalitis del INCMNSZ en el período de 2014 a 2019., que ingresaron o egresaron al instituto mediante consulta externa, departamento de urgencias o por traslado interhospitalario.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de encefalitis que ingresaron al instituto mediante consulta externa, departamento de urgencias o por traslado interhospitalario.
- Para el diagnóstico de encefalitis se utilizaron los criterios del Consenso Internacional de Encefalitis, descritos en la tabla 1.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico alternativo como causa de la encefalopatía.
- Pacientes con posible encefalitis: que no cumplen los criterios para encefalitis probable o confirmada.

## **Metodología.**

Se llevó a cabo la búsqueda de casos en archivo clínico, mediante la búsqueda de diagnósticos al ingreso o egreso de “encefalitis”, “encefalitis viral”, encefalitis autoinmune”, codificados según CIE-10. Se revisó el expediente de cada caso para corroborar los criterios de inclusión. Se recabó la información clínica descrita en la nota de ingreso, historia clínica o nota de interconsulta a neurología según fuera el caso.

Se clasificó a los pacientes en 3 grupos: encefalitis infecciosa, encefalitis autoinmune o encefalitis de etiología indeterminada. Se clasificó a los pacientes como encefalitis infecciosa en el caso de encontrarse un agente etiológico fuertemente asociado con encefalitis de una muestra apropiada (LCR). Se clasificó a los pacientes como encefalitis autoinmune en caso de encontrarse algún síndrome bien establecido, cualquiera de los siguientes: encefalitis límbica autoinmune

definitiva, ADEM definitivo, anti-NMDAr, encefalitis de Bickerstaff, encefalopatía de Hashimoto. También se clasificó a los pacientes como encefalitis autoinmune si cumplen con los criterios de EA probable con anticuerpos negativos. Se el análisis bioquímico, citológico y microbiológico en las muestras de líquido cefalorraquídeo; en caso de requerirse más de una punción lumbar, se recabó la información microbiológica únicamente, en caso de reportarse un agente infeccioso en esta. Se obtuvo la información de hallazgos electroencefalográficos descrita en las notas de hospitalización, de interconsulta o de egreso. Se obtuvo la información de tomografía, resonancia magnética y PET-FDG del archivo radiológico, recabándose las variables. En el caso de las encefalitis de origen autoinmune y de etiología desconocida se recabó información del tratamiento administrado, y si se requirió un tratamiento de segunda o tercera línea. En el caso del reporte de mortalidad, se recabó información sobre los casos que fallecieron en la hospitalización por complicaciones derivadas de encefalitis.

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo, con reporte de número de casos y porcentaje para variables nominales, y como mediana (rango intercuartil) o media (desviación estándar) en caso de las variables continuas.

## **Resultados**

Se obtuvieron 492 registros de la búsqueda en archivo (425 “encefalitis”, 38 “encefalitis viral”, 25 “encefalitis autoinmune). Posterior a la revisión de casos, únicamente cumplieron con los criterios de inclusión según la definición del Consenso Internacional de Encefalitis 55 casos. El gran número de casos inicial se debió a la clasificación de muchos tipos de encefalopatía y deterioro cognitivo bajo el término de encefalitis al diagnóstico inicial, incluyendo, por ejemplo, neurocisticercosis, enfermedad vascular cerebral, meningitis sin síndrome encefálico, entre otras. De los 55 casos que cumplieron los criterios de inclusión, se descartaron 2 casos de encefalitis por anticuerpos contra NMDAR y 1 caso de ADEM, ya que el diagnóstico de estos casos se realizó en hospitales pediátricos previo a 2014, y se enviaron a consulta externa del INCMNSZ para vigilancia y seguimiento. Los casos restantes se incluyeron para el análisis descriptivo. Los pacientes podían ser incluidos más de una vez en el registro en caso de presentar más de 1 episodio de encefalitis durante el tiempo de estudio.

### **Datos epidemiológicos:**

Identificamos un total de 52 casos de encefalitis, de los cuales 22 (42.3%) fueron hombres y 30 (57.7%) fueron mujeres. La media de la edad de presentación fue de 46 años (DE  $\pm 18$ ), siendo de 49 años para los hombres (DE  $\pm 20$ ) y de 44 años para las mujeres (DE  $\pm 17$ ).

La clasificación de los casos de encefalitis fue de 20 casos de encefalitis infecciosa (38.5%), 9 casos de encefalitis autoinmune (17.3%) y 23 casos de encefalitis de etiología desconocida (44.2%). La proporción de las comorbilidades investigadas fue de 25% para diabetes mellitus, 15% para hipertensión arterial sistémica y 30% para enfermedad sistémica autoinmune (7 pacientes con LEG, 2 pacientes con AR, 2 pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune, 3 pacientes con hipotiroidismo autoinmune, 1 paciente con Graves, 1 paciente con esclerosis múltiple y espondilitis anquilosante). Se encontró un estado de inmunosupresión en el 40%, siendo la causa VIH/SIDA en 6 (28.6%), trasplante de órgano sólido en 2 (9.5%) y otro (fármacos, PLEX) en 13 (61.9%). En esta cohorte no se encontraron

casos en tratamiento activo con quimioterapia. Los fármacos causantes de inmunosupresión incluyeron esteroides a dosis altas (n=3), MMF (n=5), rituximab (n=2), azatioprina (n=2), ciclosporina (1), leflunomida (1), ciclofosfamida (1) y tacrolimus (2), con 4 paciente recibiendo más de 1 tipo de fármaco; sólo se encontraron 2 casos que recibieron tratamiento con PLEX en los últimos 3 meses.

Los datos demográficos por tipo de encefalitis están descritos en la tabla 2.

<b>Tabla 2. Datos demográficos.</b>			
	Infecciosa (n = 20)	Autoinmune (n =9)	Etiología desconocida (n = 23)
<b>Edad de presentación*</b>	53 (22)	36 (17)	44 (13)
<b>Género</b>			
<b>Masculino</b>	5 (25%)	5 (55.6%)	12 (52.2%)
<b>Femenino</b>	15 (75%)	4 (44.4%)	11 (47.8%)
<b>Diabetes mellitus</b>	7 (35%)	0	6 (26%)
<b>Hipertensión arterial</b>	5 (25%)	1 (11%)	2 (8.7%)
<b>Inmunocompromiso</b>	10 (50%)	2 (22.2%)	9 (39.1%)
<b>VIH (SIDA)</b>	2 (10%)	0	3 (13%)
<b>Trasplante</b>	0	0	2 (8.7)
<b>Otro*</b>	8 (40%)	2 (22.2%)	4 (17.4%)
<b>Enfermedad autoinmune coexistente</b>	10 (50%)	0	6 (26.1%)
<b>Antecedentes personales de malignidad</b>	2 (10%)	0	2 (8.7%)
<b>AHF de enf. autoinmunes</b>	3 (15%)	1 (11.1%)	3 (13%)
<b>AHF de cáncer</b>	5 (25%)	4 (44%)	4 (17.4%)

\*Datos expresados como media (desviación estándar)

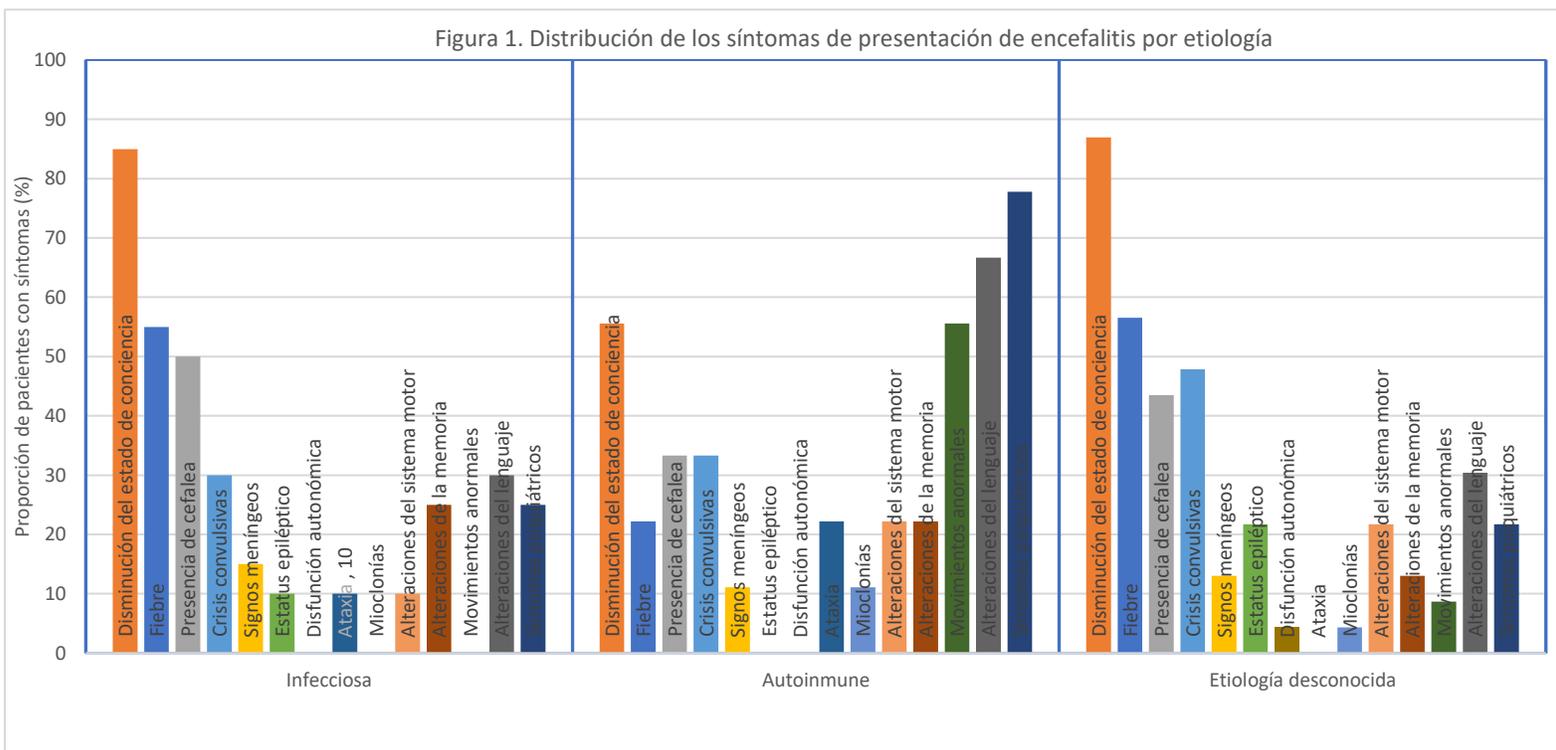
Resto de los datos expresados como N (%)

AHF: antecedentes heredofamiliares.

## **Presentación clínica:**

Los síntomas más comunes en los casos de encefalitis fueron disminución o alteración del estado de conciencia (n= 42, 80.8%), fiebre (26, 50%), cefalea (23, 44.2%), crisis convulsivas (20, 38.5%) y síntomas psiquiátricos (17, 32.7%). Las crisis convulsivas se reportaron como generalizadas en 11 pacientes (55%), parciales con alteración del estado de alerta en 4, parciales sin alteración del estado de alerta en 1 y no especificadas en 5. La cefalea se reportó como holocraneana (10), hemicraneana (1), occipital (1) y frontal (1), siendo no especificada en el resto. Los síntomas psiquiátricos incluyeron agresividad (6), conducta desinhibida (6), alucinaciones visuales (5), alucinaciones auditivas (1), labilidad emocional (2), disociación corporal (1), comportamiento suspicaz (1), anhedonia (1) y catatonia (1). Sólo 1 caso se reportó con coma (ECG <8), siendo un caso de encefalitis de etiología desconocida.

Figura 1. Distribución de los síntomas de presentación de encefalitis por etiología



Durante la hospitalización 16 pacientes (31.4%) requirieron UTI, con 15 pacientes (29.4%) que requirieron VMI con una mediana de duración de 7 días (rango intercuartil 4-12). La mediana de estancia hospitalaria fue de 22 días (rango intercuartil 17-28).

Las características de la presentación clínica inicial por tipo de encefalitis se presentan en la tabla 3.

<b>Tabla 3. Presentación clínica inicial.</b>			
	<b>Infecciosa (n = 20)</b>	<b>Autoinmune (n = 9)</b>	<b>Etiología desconocida (n = 23)</b>
<b>Tiempo de inicio de síntomas a atención médica (días)*</b>	5 (2.5-14)	20 (8-57)	7 (3-27)
<b>Fiebre</b>	11 (55%)	2 (22%)	13 (56.5%)
<b>Disminución del estado de conciencia</b>	17 (85%)	5 (55.6%)	20 (87%)
<b>Escala de coma de Glasgow inicial*</b>	14 (12-15)	14 (14-14.5)	13 (10-15)
<b>Presencia de cefalea</b>	10 (50%)	3 (33.3%)	10 (43%)
<b>Signos meníngeos</b>	3 (15.8%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)
<b>Crisis convulsivas</b>	6 (30%)	3 (33.3%)	11 (47.8%)
<b>Estatus epiléptico</b>	2 (10%)	0	5 (21.7%)
<b>Síntomas psiquiátricos</b>	5 (25%)	7 (77.8%)	5 (21.7%)

<b>Alteraciones de la memoria</b>	5 (25%)	2 (22.2%)	3 (13%)
<b>Alteraciones del lenguaje</b>	6 (30%)	6 (66.7%)	7 (30.4)
<b>Disfunción autonómica</b>	0	0	1 (4.3%)
<b>Ataxia</b>	2 (10%)	2 (22.2%)	0
<b>Movimientos anormales</b>	0	5 (55.6%)	2 (8.7%)
<b>Mioclonías</b>	0	1 (11.1%)	1 (4.3%)
<b>Alteraciones del sistema motor</b>	2 (10%)	2 (22%)	5 (21.7%)
<b>Trastornos del nervio periférico</b>	1 (5%)	0	0
<b>Dermatitis herpética</b>	3 (15.8%)	0	1 (4.5%)
<b>Ingreso a UTI</b>	7 (35%)	2 (22.2%)	7 (31.8%)
<b>Necesidad de VMI</b>	7 (35%)	1 (11.1%)	7 (31.8%)
<b>Duración de VMI*</b>	7 (4-8)	9	7 (5-12)
<b>Días de hospitalización*</b>	24 (19-41)	28 (20-40)	19 (8-26)
*Datos presentados como mediana (rango intercuartil) Resto expresado como N (%)			

### **Estudios bioquímicos y citológicos de LCR y suero**

Se llevó a cabo el estudio de LCR en 51 pacientes. Se encontró la presencia de pleocitosis en 34 (65.4%) de los casos e hiperproteínorraquia en 40 (78.4%). Se realizó pruebas de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque en 7 pacientes, encontrándose 2 o más bandas de producción intratecal en 4 casos (57%), todos estos casos de encefalitis autoinmune; los otros 3 casos en donde se buscó la

presencia de bandas oligoclonales resultaron con bandas ausentes, los 3 en casos de encefalitis de etiología desconocida.

En 1 paciente de encefalitis autoinmune no contamos con los datos de la presentación inicial, ya que dichos estudios fueron realizados en un hospital externo y no especificados en el expediente. Los datos de estos estudios por tipo de encefalitis están detallados en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Estudio de líquido cerebroespinal y laboratorios.</b>			
	Infecciosa (n = 20)	Autoinmune (n = 9)	Etiología desconocida (n = 23)
<b>Estudio de LCR</b>	20	8	23
<b>Glucosa</b>	55.5 (38.5-66)	62 (56.5-69.5)	63 (45-82)
<b>Proteínas</b>	85.7 (49-245)	35.8 (29.4-63.1)	92 (47-225)
<b>Eritrocitos</b>	3.5 (0-118)	2.0 (0-15)	20 (0-120)
<b>Pleocitosis*</b>	14 (70%)	7 (77.8%)	13 (56%)
<b>Leucocitos</b>	95 (2-280)	15 (5-75)	5 (0-35)
<b>% de células mononucleares</b>	60% (15-95)	45.5% (1-90)	7.5% (3-32.5)
<b>% de células PMN</b>	40 (3-100)	54 (10-99)	92 (67.5-97)
<b>Lactato</b>	3.25 (1.9-9.0)	2 (1.52-2.3)	2.8 (2-3)
<b>Laboratorios en suero</b>			
<b>Sodio</b>	133 (127-138)	137 (135-140)	135 (131-141)
<b>Leucocitos</b>	8.6 (7.2-11.25)	6.3 (4.0-8.2)	9.0 (5.9-13.8)
<b>Plaquetas</b>	265 (155-333)	272 (232-303)	214 (165-281)
<b>PCR</b>	1.75 (0.59-9.59)	0.21 (0.09-0.37)	3.4 (0.71-9.24)
*Datos presentados como N (%) Resto presentados como mediana (rango intercuartil)			

## Estudios radiológicos

Se realizó tomografía de cráneo en 51 casos (97.7%), encontrándose normal en 29 (65.9%). Se encontró edema generalizado en 5 (11.6%) e hipodensidades en el parénquima en 10 (23%). Se realizó RM en 48 casos (92%). Se encontraron anomalías en T2/FLAIR en 23 (47.9%), siendo éste el hallazgo radiológico más frecuente, y en DWI en 13 (27.1%). Se administró contraste en 24 RM (50%). Se administró contraste en 24 (50%), que demostró realce meníngeo en 10 (20.8%), de parénquima en 7 (14.6%) y de ambos en 2 (4.2%).

El resumen de los hallazgos radiológicos por tipo de encefalitis se describe en la tabla 5.

<b>Tabla 5. Estudios de imagen.</b>			
	Infecciosa (n = 20)	Autoinmune (n = 9)	Etiología desconocida (n = 23)
<b>TAC</b>	n = 17	n = 5	n = 21
<b>Edema cerebral</b>	2 (11.8)	1 (20%)	2 (9.5%)
<b>Hipodensidad parenquimatosa</b>	5 (29.4%)	2 (40%)	3 (14.3%)
<b>Resonancia magnética</b>	n = 18 (90%)	n = 9 (100%)	n = 21 (91.3%)
<b>RMN anormal</b>	11 (61.1%)	4 (44%)	12 (57%)
<b>T2-FLAIR</b>			
<b>Frontal</b>	2 (11.1)	1 (11.1)	3 (14.3)
<b>Temporal</b>	6 (33)	2 (22.2)	2 (9.5)
<b>Parietal</b>	3 (16.7)	0	5 (23.8)
<b>ínsula</b>	2 (11.1)	0	1 (4.8)
<b>Occipital</b>	3 (16.7)	0	3 (14.3)
<b>Núcleos de la base y/o tálamo</b>	2 (11.1)	0	6 (28.6)

<b>Límbico</b>	0	0	2 (9.5)
<b>Tallo</b>	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
<b>Cerebelo</b>	2 (11.1)	0	3 (14.3)
<b>DWI</b>			
<b>Frontal</b>	2 (11.1)	0	2 (9.5)
<b>Temporal</b>	5 (27.8)	1 (11.1)	0
<b>Parietal</b>	2 (11.1)	0	3 (14.3)
<b>ínsula</b>	1 (5.6)	0	0
<b>Occipital</b>	2 (11.1)	0	2 (9.5)
<b>Núcleos de la base y/o tálamo</b>	1 (5.6)	0	3 (14.3)
<b>Límbico</b>	1 (5.6)	0	0
<b>Tallo</b>	1 (5.6)	0	0
<b>Cerebelo</b>	2 (11.1)	0	1 (4.8)
<b>Bilateral</b>	4 (22.2)	3 (33.3)	5 (23.8)
<b>RMN contraste</b>	9 (50)	2 (22.2)	13 (61.9)
<b>Realce sólo meníngeo</b>	7 (38.9)	1 (11.1)	2 (9.5)
<b>Realce sólo parenquimatoso</b>	2 (11.1)	2 (22.2)	3 (14.3)
<b>Realce en ambos</b>	1 (5.6)	1 (11.1)	0
<b>*Datos presentados como n (%)</b>			

### **Estudios complementarios: electroencefalograma y PET.**

Se realizó EEG en 24 casos (46.2%), siendo anormal en 83% de los casos. Se encontró actividad lenta generalizada en 9 casos (37.5%), descargas focales en 9 (37.5%) y actividad lenta focal en 4 (16%). Se realizó PET-FDG en 9 casos, siendo anormal en 6 (66.6%), siendo el hallazgo más frecuente la coexistencia de zonas de hiper e hipometabolismo.

El resumen de los hallazgos en los estudios complementarios por tipo de encefalitis se describe en la tabla 6.

<b>Tabla 6. Estudios complementarios: EEG y PET.</b>			
	Infecciosa (n = 20)	Autoinmune (n =9)	Etiología desconocida (n = 23)
<b>EEG</b>	N = 6	N = 5	N = 13
<b>Descargas focales</b>	3 (50)	0	6 (42.9)
<b>Actividad lenta focal</b>	1 (16.7)	0	3 (21.4)
<b>Actividad lenta generalizada</b>	1 (16.7)	4 (80)	4 (28.6)
<b>PET</b>	N = 0	N = 5	N = 4
<b>PET anormal</b>	-	4 (80%)	2 (50)
<b>Hipometabolismo</b>	-	3 (60)	2 (50)
<b>Sólo hipermetabolismo</b>	-	1 (20)	0
<b>Hipometabolismo e hipermetabolismo</b>	-	3 (60)	2 (50)

\*Datos presentados como n (%)

### **Agentes etiológicos en las encefalitis infecciosas**

Se identificaron 20 casos de encefalitis viral, siendo la PCR el método más frecuente para la identificación de patógenos. La detección del caso de tuberculosis y los casos de Listeria, fue con base en reporte de cultivo. En 10 de los pacientes (50%) se reportó algún tipo de inmunocompromiso, siendo éste fármacos en 8 (35%) y VIH/SIDA en 2 (10%).

<b>Tabla 7. Aislamientos microbiológicos en encefalitis infecciosa.</b>	
	Resultados positivos (n)
<b>VVZ</b>	9
<b>VHS-1</b>	4
<b>Listeria</b>	3
<b>CMV</b>	2
<b>VHS-2</b>	1
<b>Enterovirus</b>	1
<b>Tb*</b>	1
Tb: <i>Micobacterium tuberculosis</i> .	

Los estudios microbiológicos más frecuentemente realizados fueron PCR para VHS-1, VHS-2, VVZ y cultivo de LCR, realizados en 96.1% de los casos. Los estudios microbiológicos enviados están detallados en la siguiente tabla

<b>Tabla 8. Estudios microbiológicos enviados en la población de estudio.</b>	
	N = 51
<b>Cultivo de LCR</b>	49 (96.1%)
<b>VHS-1 (PCR)</b>	49 (96.1%)
<b>VHS-2 (PCR)</b>	49 (96.1)
<b>VVZ (PCR)</b>	49 (96.1)
<b>CMV (PCR)</b>	35 (70%)
<b>EV (PCR)</b>	9 (17.6%)
<b>VEB (PCR)</b>	18 (35%)
<b>Tb (PCR)</b>	31 (60.8%)
<b>Criptococo (antígeno en LCR)</b>	42 (82.4%)
<b>Neumococo (antígeno en LCR)</b>	13 (25.5)

<b>Legionela (antígeno en LCR)</b>	0
<b>VDRL</b>	9 (17.6)
Datos presentados como n (%)	

Se requirió repetir la punción lumbar en 27 casos, de los cuales en 4 casos se demostró la presencia de un agente infeccioso previamente negativo o no enviado (3 casos de VVZ, 1 caso de CMV).

### **Síndromes de encefalitis autoinmune**

Se encontraron 9 casos de encefalitis autoinmune dentro del período de estudio. El síndrome más común fue la encefalitis con anticuerpos contra NMDAR (55%), seguido de encefalitis probablemente autoinmune con anticuerpos negativos (22%), y encefalitis límbica con anticuerpos contra GAD+ y paraneoplásica (anti-Ri) (11.1% respectivamente). De estos casos, el 33.3% fueron post herpéticas (2 NMDAR definitivas y 1 EA con anticuerpos negativos), y sólo 1 caso fue relacionado a tumor (ca. de mama metastásico en 1 caso de EA con anticuerpos negativos). En el caso de la encefalitis paraneoplásica con anticuerpos anti-Ri, se realizó búsqueda de la neoplasia con PET, sin encontrarse ésta hasta el último seguimiento.

<b>Tabla 9. Tipos de encefalitis autoinmune</b>	
<b>Encefalitis anti-NMDAR</b>	5
<b>Encefalitis probablemente autoinmune con anticuerpos negativos</b>	2
<b>Encefalitis límbica con anticuerpos contra GAD+</b>	1
<b>Paraneoplásica (anti-Ri)</b>	1

El tratamiento más común administrado para las encefalitis autoinmunes fueron bolos de metilprednisolona de 1g por 5 dosis. Dos pacientes requirieron tratamientos de segunda línea por falta de respuesta, utilizándose PLEX + rituximab en 1 caso de encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR y PLEX únicamente en un caso de encefalitis paraneoplásica anti-Ri. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, se utilizó únicamente en 4 pacientes, siendo el principal el esteroide vía oral y en 1 caso de encefalitis anti-GAD+, esteroide VO más micofenolato de mofetilo. El tratamiento administrado en encefalitis autoinmune está detallado en la tabla 9.

<b>Tabla 10. Tratamiento administrado en encefalitis autoinmune.</b>			
	1ª línea	2ª línea	Mantenimiento
<b>Encefalitis anti-NMDAR</b>	Bolos de esteroide únicamente (4), IGIV (1)	PLEX + RTX (1).	Esteroides VO (1)
<b>Encefalitis probablemente autoinmune con anticuerpos negativos</b>	Bolos de esteroide (2)	-	Esteroides VO (1)
<b>GAD +</b>	IGIV (1)	-	MMF + esteroide VO (1)
<b>Paraneoplásica (anti-Ri)</b>	Bolos de esteroide (1)	PLEX (1)	Esteroides VO (1)

### **Encefalitis de etiología desconocida.**

Dentro de este grupo de enfermedades destacó la presencia de un estado posterior a encefalitis herpética en 1 caso (4.3%), en donde se buscaron, pero no se detectaron anticuerpos contra NMDAR. En este caso se administró tratamiento inmunosupresor con mejoría del estado clínico. Dos de estos casos (8.7%)

estuvieron asociados a tumor (1 caso a teratoma ovárico, que también fue el caso del estado post-herpético relatado arriba; 1 caso a Ca urotelial). En 7 de estos casos se encontró anticuerpos para enfermedades autoinmunes sistémicas (30.4%), incluyendo ANAs con patrón nucleolar, homogéneo, anti-nucleosomas, anti-SSa, anti-tiroxina, DNAdc. Estos anticuerpos se realizaron como abordaje de la disminución del estado de alerta, sin embargo, no se integró algún síndrome con afección a sistema nervioso central diferente a encefalitis como etiología. El tratamiento recibido por estos pacientes incluyó bolos de Metilprednisolona por suponerse componente autoinmune en 5 pacientes (21%).

## **Discusión**

El síndrome de encefalitis continúa siendo una entidad poco estudiada en nuestro entorno, sin embargo, debido al particular interés que han generado las encefalitis de origen autoinmune, en años recientes se han reportado un mayor número de estudios retrospectivos e incluso poblacionales para tener una mejor caracterización de estos diversos síndromes. En un estudio retrospectivo realizado en 2000 a 2012<sup>4</sup> en un centro de referencia en Estados Unidos, se encontró que la etiología de la encefalitis aguda fue viral en un 48%, autoinmune en un 22.2% y de etiología desconocida en un 29.8%. En un estudio poblacional realizado en Olmstead, Minnesota<sup>9</sup>, se encontró que la prevalencia de la encefalitis infecciosa no fue significativamente diferente a la de la encefalitis viral, además de que la incidencia de la encefalitis autoinmune incrementó durante el tiempo de estudio. Otros estudios poblacionales también han reportado el aumento de casos de encefalitis autoinmune<sup>15</sup>. En nuestra población de estudio se encontró una proporción menor de encefalitis autoinmune y mayor para encefalitis de etiología desconocida. Esto probablemente se deba a la menor proporción de estudios inmunológicos enviados, así como la existencia de un centro de referencia específico para casos neurológicos en la misma región. Es importante notar que el abordaje de los pacientes en nuestro centro en muchos casos resultó incompleto con respecto a las recomendaciones para el abordaje de la encefalitis<sup>1,12</sup>, destacando por ejemplo el bajo número de pruebas de PCR para enterovirus realizadas (9, 17%), en nuestro caso por limitación en este recurso.

En cuanto a los síntomas de presentación de la enfermedad, pudiera existir una diferencia en cuanto a la presentación clínica inicial entre los diferentes tipos de encefalitis. En Estados Unidos se ha reportado que en encefalitis de origen infeccioso los síntomas más comunes son confusión (69%), crisis convulsivas generalizadas (63.2%), náusea y vómito (44.2%), y cefalea (33.7%); en las encefalitis autoinmunes confusión (70%), déficits focales (45.5%) y crisis focales (27.3%); en encefalitis de etiología desconocida confusión (79%), cefalea (40%) y

déficits focales (40%)<sup>4</sup>. En este estudio no se reportó la frecuencia de síntomas psiquiátricos, siendo de particular relevancia para la encefalitis autoinmune, ya que se ha reportado que la presentación inicial en los adultos incluye cambios en el comportamiento y cognición <sup>19 26</sup>. En nuestra población destacaron como síntomas más frecuentes para encefalitis viral la disminución del estado de conciencia, cefalea y fiebre, en proporciones muy similares a la encefalitis de origen desconocido. Sin embargo, llama la atención la diferencia importante en comparación con los pacientes con encefalitis autoinmune, cuya presentación inicial fue con síntomas psiquiátricos, trastornos del movimiento y alteraciones del lenguaje. La proporción de pacientes que requirieron UTI fue alta (35% para infecciosa, 32% para etiología desconocida y 22% para autoinmune), sin embargo, esto es consistente con lo reportado en la literatura<sup>4,19 16</sup>.

En nuestra población de estudio se encontró pleocitosis en 65.4% de las muestras de forma general, siendo más alta la proporción en los casos de encefalitis infecciosa y autoinmune que en los casos de etiología desconocida. Así mismo, también llama la atención el conteo leucocitario entre los tipos de encefalitis, siendo la mediana más alta en los casos de encefalitis infecciosa. Se ha reportado que en los casos de encefalitis autoinmune se podría encontrar un conteo leucocitario en LCR normal hasta en un 27%<sup>22</sup>, proporción muy similar a nuestra población. En nuestra cohorte se encontró hiperproteíorraquia en 78.4%, siendo el hallazgo más frecuente de forma general, sin embargo con una mediana menor en los casos de encefalitis autoinmune, muy similar a lo reportado estudios realizados en Estados Unidos<sup>4 22</sup>. La proporción de muestras en las que fue investigada la presencia de bandas oligoclonales fue baja. Se sugiere que el estudio de bandas oligoclonales puede disminuir la proporción de estudios de LCR normales en los casos de encefalitis autoinmunes<sup>22</sup>, por lo que esto representa un área para un estudio más detallado en nuestro centro. En cuanto a los estudios de laboratorio, llama particularmente la atención que no se encontraron casos con proteína C reactiva >1mg/dl en casos de encefalitis autoinmune, lo cual podría deberse al número bajo

de casos, aunque podría representar un buen estudio en casos de etiología indeterminada para considerar la presencia de un agente infeccioso no identificado.

Nuestra descripción de los hallazgos por imagen cuenta con varios detalles a destacar, empezando por mencionar la baja proporción de hallazgos por tomografía, siendo los hallazgos más frecuentes hipodensidades en el parénquima cerebral (23%). En una cohorte similar a la nuestra únicamente se reportó la presencia de edema generalizado por TC en el 3.6% de encefalitis infecciosas y 1.8% en aquellas de etiología desconocida<sup>4</sup>, en comparación con 11.8% y 9.8% respectivamente en nuestra muestra, además de reporte de edema generalizado en un caso de etiología autoinmune en nuestra cohorte.

Los hallazgos por resonancia magnética resultan interesantes, siendo el hallazgo más frecuente las hiperintensidades en T2/FLAIR. La localización de dichas anomalías fue diferente entre los tipos de encefalitis, siendo de localización frontal y temporal para las encefalitis autoinmunes y menos restringida para las infecciosas y de etiología desconocida. La proporción de anomalías en T2/FLAIR es similar a lo previamente reportado (52.3%)<sup>4</sup>, sin embargo la proporción de restricción a la difusión parece ser ligeramente mayor en nuestra cohorte (27%) con respecto a lo reportado en la literatura. Los hallazgos por resonancia pueden ser de gran ayuda para determinar la etiología de encefalitis y para determinar los estudios necesarios<sup>1</sup>, por lo que estas diferencias pueden representar un área de estudio para dirigir el estudio de estos pacientes en nuestra población.

La proporción de estudios auxiliares enviados en nuestro centro es baja, probablemente debido a la disponibilidad de los mismos, sin embargo de particular importancia en los casos de etiología autoinmune, que es consistente con las recomendaciones para el estudio de estas enfermedades <sup>27</sup>. La proporción de

estudios de PET-FDG realizados fue baja, con una gran proporción de estudios anormales principalmente en casos de etiología autoinmune. La implementación de este estudio en el algoritmo diagnóstico en nuestra población podría mejorar la identificación de los casos, como sugieren algunos estudios<sup>21</sup>, aunque la limitación de recursos juega un papel muy importante en el número bajo de estudios enviados.

Los agentes infecciosos identificados más comunes varían ligeramente con lo reportado en la literatura. Normalmente los agentes más comunes son HSV-1 y VVZ<sup>9</sup>, similar a nuestro centro. En cambio, es muy diferente comparado con un estudio realizado en Guadalajara<sup>28</sup>, en donde el agente infeccioso más común fue enterovirus (50%), seguido de HSV (37%) y CMV (12.5%). Esto podría jugar un papel potencial en identificar un mayor número de casos, ya que la proporción de estudios enviados para estudio de enterovirus fue muy baja en nuestro centro (17%). Aunque el principal determinante de esto es la limitación de recursos, realizar más estudios similares podría generar un mejor aprovechamiento de estos a casos más prevalentes.

El estudio de los casos de etiología autoinmune deja ver algunas limitaciones propias de nuestra región. El tipo más frecuente encontrado fue aquella con anticuerpos anti-NMDAR confirmada, similar a lo reportado en Latinoamérica<sup>16</sup>. En nuestro centro no se reportó la presencia de otros tipos de encefalitis con anticuerpos contra antígenos de superficie, similar al resto de países en nuestra región, ya que, en la misma revisión de la literatura en Latinoamérica, el segundo tipo más frecuente fue con anticuerpos anti-LGI1, con reportes de 14 casos en total. Esta ausencia de casos podría representar la poca identificación y falta de recursos para el estudio de estos, que una ausencia real de casos. Cabe mencionar que en nuestro caso, la segunda causa más frecuente de etiología autoinmune fue aquella que es probable con anticuerpos negativos<sup>8</sup>, algo que frecuentemente no es reportado en series de casos y que podría representar una forma para identificación de los mismos en nuestro entorno, pudiendo realizar estudios más disponibles como

bandas oligoclonales, EEG, estudios de imagen para identificar estos casos. El tratamiento administrado no fue diferente al de nuestra región<sup>29 16</sup>, enfatizando que la mayor heterogeneidad tanto en los reportes como en la literatura es en el caso del tratamiento de 2ª línea y de mantenimiento, por lo que es importante reportar y realizar estudios aleatorizados en nuestra población para encontrar el mejor tratamiento.

Un área de oportunidad encontrada por nuestro estudio es en el seguimiento de estos pacientes. En nuestro caso no fue posible realizar estudio de desenlaces favorables de estos pacientes ya que no se cuenta con algún método estandarizado para el seguimiento de los casos de encefalitis por diferentes etiologías. Algunos estudios utilizan la escala de mRS<sup>4 5 19</sup>, sin embargo, esto deja fuera muchas secuelas características de la encefalitis, como secuelas en memoria o en la esfera psiquiátrica<sup>71</sup>.

## **Conclusiones**

La encefalitis es una entidad rara en nuestro entorno, sin embargo, de gran relevancia actual por los síndromes de etiología autoinmune de descripción reciente. Se incrementa la percepción de este síndrome en los diferentes niveles de salud a nivel nacional para detectar los casos de encefalitis autoinmune definitiva y probable. La detección de este tipo de casos tiene como beneficio el traslado y referencia de estos pacientes a centros donde puedan tener un abordaje completo y tratamiento temprano e integral para tener los mejores desenlaces posibles. El estudio presentado puede servir como base para tener un conocimiento específico de nuestra población de este tipo de casos que a su vez aumente su reconocimiento. La presentación de los diferentes tipos de encefalitis parece ser consistente con la reportada en la literatura sobre todo en Estados Unidos, con algunas diferencias como la mayor proporción de síntomas psiquiátricos y movimientos anormales en el caso de encefalitis autoinmunes y la mayor proporción de hallazgos en resonancia magnética, que se requerirán demostrar en estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes.

Se requiere de estudios epidemiológicos, poblacionales y clínicos a nivel nacional para una mayor comprensión de esta entidad en el país y en Latinoamérica, ya que la identificación de casos de etiología específica podría mejorar la atención a estos pacientes y los desenlaces.

## Referencias

1. Venkatesan, A., Michael, B. D., Probasco, J. C., Geocadin, R. G. & Solomon, T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* **393**, 702–716 (2019).
2. Venkatesan, A. Immune-mediated encephalitis for the infectious disease specialist. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **32**, 251–258 (2019).
3. Rutkovskiy, A. *et al.* Valve Interstitial Cells : The Key to Understanding the Pathophysiology. 1–23 doi:10.1161/JAHA.117.006339.
4. Singh, T. D., Fugate, J. E. & Rabinstein, A. A. The spectrum of acute encephalitis: Causes, management, and predictors of outcome. *Neurology* **84**, 359–366 (2015).
5. Thakur, K. T. *et al.* Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology* **81**, 793–800 (2013).
6. Quist-Paulsen, E., Kran, A. M. B., Dunlop, O., Wilson, J. & Ormaasen, V. Infectious encephalitis: A description of a Norwegian cohort. *Scand. J. Infect. Dis.* **45**, 179–185 (2013).
7. Dalmau, J. & Graus, F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* **378**, 840–851 (2018).
8. Graus, F. *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* **15**, 391–404 (2016).
9. Dubey, D. *et al.* Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann. Neurol.* **83**, 166–177 (2018).
10. Cohen, J. *et al.* Autoimmune encephalitis: A costly condition. *Neurology* **92**, E964–E972 (2019).
11. Tunkel, A. R. *et al.* The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*

- 47**, 303–327 (2008).
12. Venkatesan, A. *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin. Infect. Dis.* **57**, 1114–1128 (2013).
  13. Dalmau, J., Geis, C. & Graus, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol. Rev.* **97**, 839–887 (2017).
  14. Gable, M. S., Sheriff, H., Dalmau, J., Tilley, D. H. & Glaser, C. A. 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.* **54**, 899–904 (2012).
  15. Hébert, J. *et al.* Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation* **7**, (2020).
  16. Vasconcelos, G. de A. *et al.* Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front. Neurol.* **11**, 1–8 (2021).
  17. Esposito, S., Principi, N., Calabresi, P. & Rigante, D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmun. Rev.* **18**, 155–163 (2019).
  18. Dalmau, J. *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* **18**, 1045–1057 (2019).
  19. Titulaer, M. J. *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* **12**, 157–165 (2013).
  20. Schmitt, S. E., Pargeon, K., Frechette, E. S. & Hirsch, L. J. Extreme delta brush receptor encephalitis. *Neurology* **79**, 1094–1100 (2012).
  21. Solnes, L. B. *et al.* Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT versus MRI in the

- setting of antibody-specific autoimmune encephalitis. *J. Nucl. Med.* **58**, 1307–1313 (2017).
22. Hébert, J. *et al.* Searching for autoimmune encephalitis: Beware of normal CSF. *J. Neuroimmunol.* **345**, 1–8 (2020).
  23. Lascano, A. M., Vargas, M. I. & Lalive, P. H. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 431–436 (2019).
  24. Abboud, H. *et al.* Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **92**, 757–768 (2021).
  25. A., M. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* **22**, 538–558 (2016).
  26. Armangue, T. *et al.* Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* **17**, 760–772 (2018).
  27. Uy, C. E., Binks, S. & Irani, S. R. Autoimmune encephalitis: Clinical spectrum and management. *Pract. Neurol.* 412–423 (2021) doi:10.1136/practneurol-2020-002567.
  28. Lúa, M. L. *et al.* Identificación etiológica de agentes virales de la encefalitis aguda en Guadalajara, México, 2011-2015. *Biomédica* **38**, 2018–223 (2018).
  29. Melamud, L. I., Fernández, V. C., Manin, A. & Villa, A. M. Autoimmune encephalitis and immune therapy: lessons from Argentina. *Acta Neurol. Belg.* **120**, 565–572 (2020).