



Universitas Medica

ISSN: 0041-9095

ISSN: 2011-0839

Pontificia Universidad Javeriana

Martínez Reyes, Andrea; García-Cifuentes, Elkin; Torres Camacho, Isabel;  
Peralta Uribe, José Luis; Santana Porras, Julián; Millán Pérez, Sonia  
Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune  
Universitas Medica, vol. 63, núm. 4, 2022, pp. 1-15  
Pontificia Universidad Javeriana

DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-4.ence>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231074835005>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune

## Clinical and Therapeutic Approach to Autoimmune Encephalitis

Recibido: 10/02/2022 | Aceptado: 02/08/2022

### ANDREA MARTÍNEZ REYES<sup>a</sup>

Médica neuróloga, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-  
Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2480-724X>

### ELKIN GARCÍA-CIFUENTES

Médico residente de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad  
Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-0266>

### ISABEL TORRES CAMACHO

Médica residente de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad  
Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2761-9447>

### JOSÉ LUIS PERALTA URIBE

Médico residente de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad  
Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4829-8726>

### JULIÁN SANTANA PORRAS

Médico neurólogo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-  
Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6230-450X>

### SONIA MILLÁN PÉREZ

Médica neuróloga, neuroinmunóloga, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad  
Javeriana, Bogotá, Colombia. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá,  
Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2467-4697>

<sup>a</sup> Autora de correspondencia:  
[amartinez-r@javeriana.edu.co](mailto:amartinez-r@javeriana.edu.co)

*Cómo citar:* Martínez Reyes A, García-Cifuentes E, Torres Camacho I, Peralta Uribe JL, Santana Porras J, Millán Pérez S. Enfoque clínico y terapéutico de la encefalitis autoinmune. Univ. Med. 2022;63(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-4.ence>

## RESUMEN

**Introducción:** La encefalitis autoinmune es una condición inflamatoria del cerebro cuya incidencia aumentó notoriamente durante 2010-2020, y sus manifestaciones psiquiátricas requieren un abordaje interdisciplinario entre el psiquiatra y el neurólogo. **Objetivo:** Presentar una revisión narrativa acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico en la encefalitis autoinmune. **Métodos:** Revisión narrativa de los artículos más relevantes en el área en las bases de datos Medline, Scopus y Embase. **Resultados:** La encefalitis autoinmune comprende un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos: psicosis, cambios comportamentales, déficits cognitivos y disminución del nivel de conciencia. En el análisis diagnóstico es fundamental considerar una patología autoinmune subyacente y descartar condiciones infecciosas, metabólicas y vasculares. Actualmente, los criterios diagnósticos apoyan el reconocimiento de esta patología e incluyen el estudio con electroencefalograma, resonancia magnética, análisis del líquido cefalorraquídeo y pruebas de autoanticuerpos antineuronales, ya disponibles en Colombia. El tratamiento inmunosupresor debe iniciarse lo antes posible para evitar la aparición de complicaciones graves y se asocia con un mejor pronóstico. **Conclusiones:** Un óptimo abordaje clínico basado en

los criterios diagnósticos definidos es fundamental para administrar tempranamente un manejo inmunoterapéutico, ya que ha demostrado mejorar significativamente las tasas de supervivencia en esta enfermedad.

**Palabras clave**

encefalitis; enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; diagnóstico; tratamiento.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Autoimmune encephalitis is an inflammatory brain condition with an incidence that has increased significantly in the last decade. Since its psychiatric manifestations requires an interdisciplinary approach between psychiatrist and neurologist. **Objective:** To present a narrative review about the diagnostic and therapeutic approach in autoimmune encephalitis. **Methods:** A narrative review of the most relevant articles in the area was made in the Medline, Scopus and Embase databases. **Results:** Autoimmune encephalitis encompasses a huge spectrum of neurological and psychiatric symptoms including psychosis, behavioral changes, cognitive deficits, and decreased level of consciousness. In the diagnostic analysis, considering an underlying autoimmune pathology is essential, once infectious, metabolic, and vascular causes are ruled out. The current diagnostic criteria support the recognition of this pathology and include electroencephalography, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid analysis and anti-neuronal autoantibody tests, now available in our country. Immunotherapy should be started as soon as possible to avoid the appearance of serious complications and is associated with a better prognosis. **Conclusions:** an optimal clinical approach based on the defined diagnostic criteria is essential to administer immunotherapy early, which has been shown to significantly improve survival rates in this disease.

**Keywords**

encephalitis; autoimmune diseases of the nervous system; diagnosis; treatment.

**Introducción**

La encefalitis es una condición inflamatoria del cerebro asociada con una disfunción neurológica que puede tener una amplia variedad de etiologías (1). La incidencia anual estimada de todos los tipos de encefalitis en el mundo es de 5-8 por cada 100000 personas; y de estos hasta en un 50% de los casos no se logra identificar la etiología. La variante más frecuente de la encefalitis autoinmune es aquella que se asocia con anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), seguida de la encefalitis con

anticuerpos contra el glioma inactivo 1 rico en leucina (LGI1) (2,3,4,5).

La incidencia exacta de la encefalitis autoinmune se desconoce; sin embargo, en la última década han aumentado notoriamente los reportes de casos de esta patología (6). En un estudio realizado en California entre el 2007 y el 2011 se evidenció que la encefalitis autoinmune con receptores anti-NMDA fue 4 veces más prevalente que la encefalitis por virus del herpes simple tipo 1 y por varicela zóster (VZV) en su cohorte de pacientes, y que en su mayoría se presentaba en pacientes jóvenes, con una edad media de 19 años (7). De la misma manera, un estudio realizado en Alemania entre el 2004 y el 2009 mostró que la encefalitis autoinmune mediada por receptores anti-NMDA representaba el 1% de todos los pacientes jóvenes admitidos a la unidad de cuidados intensivos (8).

La encefalitis autoinmune puede ser inmunomediada por autoinmunidad o para neoplásica. Así mismo, se puede definir según la localización del antígeno contra el que se monta la respuesta inmune (9), intracelular o sobre antígenos de la superficie celular (2,9).

Es importante diferenciar entre estas dos entidades, ya que, a pesar de que la clínica y los desencadenantes pueden ser similares en ambas, son distintos tanto la fisiopatología como el pronóstico. En los cuadros mediados por anticuerpos contra antígenos intracelulares, los anticuerpos son incapaces de alcanzar los epítomos, ya que estos se encuentran dentro de la célula y se monta una respuesta citotóxica mediada principalmente por linfocitos T-CD8 (5), que dan como resultado muerte neuronal. Por otro lado, las encefalitis autoinmunes con anticuerpos contra antígenos de superficie llegan directamente al epítomo, con lo que se altera su funcionamiento o su estructura, se genera una disfunción neuronal que en ocasiones puede ser reversible y tiende a responder al manejo con inmunoterapia y por tanto tener mejor pronóstico (2,10).

A pesar de que el diagnóstico y abordaje de un paciente con encefalitis autoinmune puede llegar a ser difícil, y en ocasiones tomar hasta más de 6 meses en completar los estudios (11),

es fundamental conocer esta entidad, ya que la identificación e inicio de manejo oportuno podrían traducirse en mejores desenlaces para el paciente (2).

Esta revisión tiene como propósito exponer este síndrome ante los clínicos y el personal en formación, resaltando la importancia de su reconocimiento y oportuno tratamiento, dada la poca información en el contexto regional y nacional.

## Metodología

Revisión no sistemática de la literatura, a partir de las siguientes bases de datos: Medline, Scopus y Embase. Se seleccionaron los artículos que permitieron construir adecuadamente esta caracterización clínica y paraclínica de este síndrome clínico tan heterogéneo y poco caracterizado en nuestro contexto (12,13,14,15).

## Etiología y factores de riesgo

Los objetivos antigénicos que median las encefalitis inmunomediadas tienen como principal blanco proteínas de la pared celular de las neuronas, que median la sinapsis y las señales intraneuronales. La mayoría de los estudios proponen que esta enfermedad es el antígeno anticuerpo cruzada, mediada por la liberación de antígenos virales después de la destrucción de neuronas infectadas por microorganismos como el herpes virus o los tumores (16).

Uno de los modelos de enfermedad mejor detallados es la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor de NMDA. Se describió una migración de células B que llegan al cerebro donde se estimulan madurando por la afinidad mediada por antígeno, generando una expansión clonal y diferenciándose de plasmocitos productores de anticuerpos. Esto se ha confirmado con los hallazgos de biopsias cerebrales que evidencian esta infiltración plasmocitaria y depósitos de anticuerpos del subtipo inmunoglobulina G (IgG), con depleción de los receptores de NMDA, además de evidencia de células plasmáticas en el líquido

cefalorraquídeo (LCR), que produce anticuerpos contra los receptores NMDA. Este modelo ha sido extrapolado a otras encefalitis, en las cuales la producción aumentada de síntesis de anticuerpos intratecales cuenta con poca evidencia clínica de alteración de la barrera hematoencefálica y concentraciones bajas de anticuerpos en el suero (16).

A través de cultivos neuronales se ha logrado identificar el impacto de la unión de estos anticuerpos contra los receptores, y los principales efectos son los siguientes: bloqueo de la función del receptor, internalización de los receptores por marcación cruzada e interferencia en la interacción de proteína-proteína. Los principales tipos de anticuerpos identificados contra la superficie neuronal son:

- Anti-AMPADR: en estos se ha descrito como principal asociación de riesgo la presencia de tumores de pulmón, seno y timo (3).
- Anti-GABA<sub>B</sub>: la principal neoplasia asociada es la de célula pequeña de pulmón y tumores neuroendocrinos (3,4).
- LGI-1: se ha descrito en la patología tumoral tipo carcinoma bronquial y timomas (3).

Otros anticuerpos descritos en la literatura son antirreceptores de glicina, CASPR2, mGLUR5, adenilatocinasa-5 y DPPx (9) Graus.

Por el contrario, en el modelo paraneoplásico de generación de autoinmunidad se ha demostrado una infiltración de prominencia de linfocitos T citotóxicos que rodean las neuronas marcadas y producen una degeneración secundaria a la activación de perforinas o granzima B. Los anticuerpos asociados contra antígenos intracelulares son anti-Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta, anfifisina, anti-GAD 65 y anticuerpos antitiroideos. Se siguen realizando investigaciones para evaluar si solo es la reacción cruzada descrita o si hay una susceptibilidad genética en ciertas poblaciones, como las que se han descrito en poblaciones nórdicas asociadas con mutaciones en el antígeno leucocitarios humanos (2,17,18,19).

## Presentación clínica y criterios diagnósticos

El perfil temporal de presentación es subagudo. Alcanza su pico en semanas a meses desde el inicio de los síntomas. Habitualmente, los pacientes presentan alteraciones comportamentales, cognitivas o crisis epilépticas. Dentro de las alteraciones de la conducta son frecuentes los síntomas ansiosos, afectivos y síntomas psicóticos, como alucinaciones e ideas delirantes; en las alteraciones cognitivas predominan la amnesia anterógrada, fallas en atención y disfunción ejecutiva. Las crisis epilépticas suelen ser de inicio focal de varios tipos, incluyendo el estado epiléptico. Además de estos síntomas, se ha descrito una variedad de signos y síntomas, como trastornos del movimiento (ataxia, distonía, mioclonías, entre otros), síntomas autonómicos (diaforesis, taquicardia, hipertensión e hipoventilación) y trastornos del sueño (20). Todas estas características clínicas varían según cuál sea el tipo de anticuerpo involucrado y se han descrito una variedad de manifestaciones clínicas asociadas con la presencia de anticuerpos específicos que definen inmunofenotipos (2,21,22,23), los cuales se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.**  
Características clínicas e inmunológicas de la encefalitis autoinmune según anticuerpo

Anticuerpo	Edad promedio	Efecto molecular	Manifestaciones clínicas	Hallazgos IRM	Hallazgos LCR	Tumor relacionado
<b>Anticuerpos contra antígenos intracelulares</b>						
Anti-Hu	2 meses-10 años	Los anticuerpos no llegan directamente a epítopos intracelulares. Se activan linfocitos T citotóxicos que generan pérdida neuronal extensa e infiltrado inflamatorio. Degeneración neuronal por perforinas y granzima.	EL. Puede afectar cualquier parte del sistema nervioso, como el cerebelo en el opsoclono, mioclonos o afectación de los nervios periféricos, ganglios de la raíz dorsal y médula espinal. Síndrome de Ondina.	Normal o hiperintensidades de la sustancia blanca en T2-FLAIR.	Normal, o leve pleocitosis, leve elevación de las proteínas.	CCPP
Anti-Ma2	40 años	Se activan los linfocitos T citotóxicos, con pérdida neuronal extensa e infiltrado inflamatorio. Degeneración neuronal por perforinas y granzima.	Afectación hipotalámica (somnia diurna, narcolepsia, cataplejía, hiperfagia y déficit hormonal). Disfunción troncoencefálica (parálisis supranuclear de la mirada).	Normal, o hiperintensidades de la sustancia blanca en T2-FLAIR.	Normal, o leve pleocitosis, leve elevación de las proteínas.	Tumor testicular de células germinales, cáncer de mama.
Anti-GAD65	30 años (5-80 años)	Los anticuerpos pueden alterar la síntesis de GABA, un neurotransmisor inhibitorio.	Diversos síndromes neurológicos: SPR, EL, epilepsia, ataxia cerebelosa, a menudo asociada con diabetes tipo 1, tiroiditis.	Normal, o T2-FLAIR con anomalías.	Normal, o leve pleocitosis, leve elevación de proteínas. Ocasionalmente BOC o anti-GAD intratecal.	Principalmente autoinmune, rara vez paraneoplásico (cáncer de mama o CCPP).
Anti-CRMP5	67 años (23-86 años)	Los anticuerpos van dirigidos a CRMP5, una proteína expresada en una subpoblación de oligodendrocitos; activan linfocitos T citotóxicos, genera pérdida neuronal e infiltrado inflamatorio.	Corea, opsoclono. Característicamente hay afectación de los ganglios basales conocida como <i>encefalitis estríatal</i> . Afectación del sistema visual (uveítis, neuritis óptica), neuropatía periférica.	Normal, o hiperintensidades de la sustancia blanca en T2-FLAIR.	Normal, o leve pleocitosis, leve elevación de las proteínas.	Cáncer de pulmón, tumores de células en anillo, timoma maligno.
<b>Anticuerpos contra receptores sinápticos</b>						
Anti-R NMDA	21 años (2 meses-85 años)	IgG1 policlonal activador del complemento que provoca el entrecruzamiento e internalización del receptor. La transferencia de LCR/suero humano con anti-R NMDA provoca la reducción del receptor.	Predominio femenino. EL asociada con: síndrome neuropsiquiátrico típicamente temprano, deterioro cognitivo, convulsiones, trastorno del movimiento, disautonomía, deterioro de la conciencia.	Normal, o hiperintensidades de sustancia blanca en T2-FLAIR.	Pleocitosis linfocitaria en estudios tempranos, y BOC en estadios tardíos.	Teratoma de ovario, linfoma de Hodgkin; autoinmune: postinfección (HSV1, HZV, EBHGA).

EL: encefalitis límbica; SPR: síndrome de persona rígida; BOC: bandas oligoclonales; CCPP: carcinoma de célula pequeña de pulmón; HV1: herpes virus tipo 1; VZV: virus de varicela zóster; EBHGA: estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A; PERM: encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías.

**Tabla 1.**  
Características clínicas e inmunológicas de la encefalitis autoinmune según anticuerpo

			anormalidad del habla y mutismo en niños.			
Anti-AMPA	56 años (23-81 años)	Los anticuerpos causan internalización y degradación del receptor y, por lo tanto, afectan negativamente la transmisión sináptica, la plasticidad y el aprendizaje.	Predominio femenino. EL y EL más síndromes (p. ej., psicosis atípica, cambios de personalidad, trastorno bipolar, convulsiones, síntomas extrapiramidales y motores, afasia).	Normal, o signos en T2-FLAIR de EL o encefalitis difusa	Normal, o leve pleocitosis y elevación de las proteínas.	Cáncer de pulmón, timoma, cáncer de mama, teratoma de ovario o autoinmune.
Anti-mGluR1	58 años (19-80 años)	El anticuerpo se dirige a mGluR1, un receptor acoplado a proteína G, cuya activación facilita la depresión a largo plazo de las sinapsis paralelas de fibras de células de Purkinje involucradas en el aprendizaje motor en el cerebro; la expresión del hipocampo está involucrada en el control del comportamiento.	Síndrome de ataxia cerebelosa subaguda que además incluye disgeusia, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo, síntomas periféricos y convulsiones.	Atrofia cerebral o inflamatorio con pleocitosis y elevación de las proteínas.	Normal, o inflamatorio con pleocitosis y elevación de las proteínas.	Linfomas, leucemias, cáncer de próstata o autoinmunes, y posinfecciosos (VZV).
Anti-mGluR5	29 años (6-75 años)	El anticuerpo se dirige a mGluR5, involucrado en la depresión a largo plazo y el aprendizaje conductual; el anticuerpo interrumpe estas funciones.	Síndrome de Ofelia: encefalopatía límbica y linfoma de Hodgkin.	Hiperintensidad en el hipocampo o regiones cerebrales difusas en T2-FLAIR.	Leve pleocitosis y elevación de proteínas o normal.	Linfoma de Hodgkin.
Anti-GABA-A y GABA-B	61 años (16-77 años)	Los anticuerpos regulan a la baja los receptores y alteran la actividad inhibitoria neuronal que conduce a la actividad excitadora.	EL, encefalitis multifocal y convulsiones prominentes.	Normal o lesiones en T2-FLAIR en el hipocampo y otras regiones cerebrales; hipoperfusión de SPECT en regiones de expresión del receptor GABA: hipoperfusión en regiones subyacentes a trastornos del movimiento y convulsiones.	Normal o leve pleocitosis, elevación de proteínas y BOC ocasional.	CCPP en la mitad de los casos anti-GABA-A y linfoma de Hodgkin en 1 de los casos anti-GABA-A; autoinmune.
Anti-D2R	6 años (2-15 años)	Los autoanticuerpos contra el receptor de dopamina se dirigen a las neuronas y	Encefalitis ganglio basal, parkinsonismo, distonía, corea, corea de Sydenham con o	Normal o encefalitis ganglio basal.	Normal, o leve pleocitosis y elevación de las proteínas.	Tumor raramente; autoinmune y posinfecciosa asociada con

EL: encefalitis límbica; SPR: síndrome de persona rígida; BOC: bandas oligoclonales; CCPP: carcinoma de célula pequeña de pulmón; HV1: herpes virus tipo 1; VZV: virus de varicela zóster; EBHGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; PERM: encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías.

**Tabla 1.**  
Características clínicas e inmunológicas de la encefalitis autoinmune según anticuerpo

		activan la proteína cinasa II dependiente de calmodulina de calcio en los ganglios basales y la corteza; alterar las vías centrales de dopamina.	sin características psiquiátricas.			infección por EBHGA.
<b>Anticuerpos contra proteínas de superficie</b>						
Anti-LGI1	64 años (31-84 años)	El anticuerpo se dirige a la subunidad LGI1 del complejo del receptor Kv1.1 fuertemente expresado en la capa de fibras musgosas del subcampo hipocámpico CA3, así como en el cerebro; deteriora la función del canal iónico; su transferencia pasiva provoca disfunción sináptica; puede detectarse hiponatremia sérica en los pacientes.	Más frecuentemente EL (psicosis, cambios de personalidad, alteraciones de la memoria, convulsiones), raramente convulsiones idiopáticas de inicio en adultos; convulsiones distónicas faciobraquiales solas o que preceden a EL; raramente neuromiotonía y síndrome de Morvan; se observa un solapamiento entre los síndromes.	Normal, o leve pleocitosis y elevación de proteínas; elevación del índice IgG/albumina y BOC también pueden estar presentes.	Normal o leve pleocitosis y elevación de las proteínas.	Tipicamente autoinmune; timoma menos del 5%.
Anti-CASPR2	66 años (25-77 años)	El anticuerpo se dirige a CASPR2 en complejo con el subtipo Kv1.1.Kv1.2 de VGKC expresado predominantemente en el estrato radiatum de CA3 y en las capas de células granulares y moleculares del cerebro, y en los yuxtapuestos de los axones mielinizados; el anti-CASPR2 regula a la baja el complejo de membrana, lo que contribuye a los síntomas.	Neuromiotonía (síndrome de Isaac), el síndrome de Morvan, ocasionalmente también se superponen con LE y convulsiones; trastorno de la neurona motora.	Hiperintensidad de sustancia blanca normal o inespecífica en secuencias T2-FLAIR.	Normal, o leve pleocitosis y elevación de las proteínas.	Tumores (timoma, adenocarcinoma endometrial) o autoinmunes.
Anti-GlyR Receptor de glicina-α1	Todas las edades	Perdida de la transmisión sináptica inhibidora en tallo encefálico y médula espinal o más extendida en el SNC que causa hiperexcitabilidad.	PERM, SPR, pérdida de visión sensible a estereois y atrofia nervio óptico, hiperreflexia. EL, encefalopatía epiléptica.	Normal o lesiones hiperintensas en T2 en varias regiones del cerebro y la médula espinal.	Normal o leve pleocitosis y elevación de proteínas; elevación del índice IgG/albumina y BOC.	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, timoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama y autoinmune.
Anti-DPPX	52 años (13-76 años)	El anticuerpo aumenta la función del receptor Kv4.2 y	Diarrea severa o estreñimiento, pérdida de peso, deterioro de	Cambios normales o inespecíficos de	Normal o leve pleocitosis; elevación del	Autoinmune.

EL: encefalitis límbica; SPR: síndrome de persona rígida; BOC: bandas oligoclonales; CCPP: carcinoma de célula pequeña de pulmón; HV1: herpes virus tipo 1; VZV: virus de varicela zóster; EBHGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; PERM: encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías.

**Tabla 1.**  
Características clínicas e inmunológicas de la encefalitis autoinmune según anticuerpo

		aumenta la excitabilidad, pero disminuye la expresión del objetivo con el tiempo.	la memoria, síndrome psiquiátrico, reflejo de sobresalto, trastorno del movimiento ocular, mioclonos, temblor, ataxia, rigidez, sudoración nocturna, convulsiones, alteración sensorial: PERM.	la sustancia blanca periventricular y subcortical en T2.	índice IgG/albumina, BOC, elevación S100.	
Anti-IGLON5	45-70 años	La inmunoglobulina se dirige a moléculas de células neuronales y provoca pérdida neuronal, depósito de tau hiperfosforilada en el tegumento del tallo cerebral y el hipotálamo, gliosis.	Sueño no REM normal, alteraciones del comportamiento del sueño REM, apnea obstructiva del sueño, disautonomía, síndrome bulbar, coreoatetosis, ataxia, hipoventilación central.	Normal o cambios insignificantes.	Normal, o leve pleocitosis, leve elevación de proteínas, no BOC.	Autoinmune.
Anti-GQ1b	20-49 años	Anticuerpos IgG contra gangliosidos, particularmente GQ1b.	Encefalitis del tallo cerebral con alteración de la conciencia, ataxia, oftalmoplejía simétrica. Pueden coexistir síntomas piramidales, afectación de nervios craneales y nervios periféricos. Encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Miller-Fisher y síndromes asociados con Guillain-Barré.	Normal o signos de inflamación del tallo cerebral.	Disociación albuminocitológica o pleocitosis.	Postinfecciosa y autoinmune.

EL: encefalitis límbica; SPR: síndrome de persona rígida; BOC: bandas oligoclonales; CCPP: carcinoma de célula pequeña de pulmón; HV1: herpes virus tipo 1; VZV: virus de varicela zóster; EBHGA: estreptococo β-hemolítico del grupo A; PERM: encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías.

Dentro del estudio de las encefalitis, como primera medida hay que descartar causas infecciosas, vasculares y metabólicas. Se debe tomar imágenes con contraste por resonancia magnética (IRM) del cerebro; un análisis del LCR, con la medición de las células y proteínas; glucorraquia; búsqueda de los agentes infecciosos más frecuentes, y medición de las bandas oligoclonales, para determinar la presencia de producción intratecal de anticuerpos. Además, debe realizarse un electroencefalograma estándar o telemetría. En la tabla 2 se presentan los criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune, encefalitis límbica y encefalitis anti-RNMDA (1).

**Tabla 2.**  
Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune

<b>Criterios diagnósticos de encefalitis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Encefalopatía (alteración del nivel de conciencia &gt;24 h, incluye somnolencia o cambios conductuales).</li> <li>2. Dos o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre o historia de fiebre.</li> <li>• Crisis epilépticas o signos neurológicos focales.</li> <li>• Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (&gt;4 cel/μL)</li> <li>• Electroencefalograma sugerente de encefalitis, (enlentecimientos inespecíficos, ondas periódicas, actividad epileptiforme) que no se atribuyan a otra causa.</li> <li>• Alteraciones en las neuroimágenes sugerente de encefalitis (anormalidades del parénquima cerebral de inicio reciente).</li> </ul> </li> </ol>
<b>Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune posible</b>	<p>Cumple los tres siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio subagudo (progresión rápida &lt;3 meses) de déficits de memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), estado mental alterado o síntomas psiquiátricos.</li> <li>2. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevos hallazgos focales del sistema nervioso central.</li> <li>• Convulsiones no explicadas por un trastorno de convulsiones conocido previamente.</li> <li>• Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (recuento de glóbulos blancos &gt;5 células por milímetro cúbico).</li> <li>• Características de la resonancia magnética sugestivas de encefalitis.</li> </ul> </li> <li>3. Exclusión razonable de causas alternativas.</li> </ol>
<b>Criterios de diagnóstico para la encefalitis límbica autoinmune definida</b>	<p>Cumple los cuatro siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aparición subaguda (progresión rápida &lt;3 meses) de déficits de memoria de trabajo, convulsiones o síntomas psiquiátricos que sugieren una afectación del sistema límbico.</li> <li>2. Anomalías cerebrales bilaterales sobre resonancia magnética de recuperación de inversión de fluido atenuada ponderada en T2 altamente restringidos a los lóbulos temporales medios.</li> <li>3. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.</li> <li>• Electroencefalograma con actividad epiléptica o de onda lenta que afecta a los lóbulos temporales.</li> </ul> </li> <li>4. Exclusión razonable de causas alternativas.</li> </ol>
<b>Criterios de diagnóstico para la encefalitis del anti-RNMDA</b>	<p><b>Probable:</b> Cumple los tres siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos cuatro de los seis grupos principales de síntomas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva.</li> <li>• Disfunción del habla (habla presionada, reducción verbal, mutismo).</li> <li>• Convulsiones.</li> <li>• Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez/posturas anormales.</li> <li>• Disminución del nivel de conciencia.</li> <li>• Disfunción autonómica o hipoventilación central.</li> </ul> </li> <li>2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electroencefalograma anormal (actividad lenta o desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o delta bruch extrema)</li> <li>• Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.</li> </ul> </li> <li>3. Exclusión razonable de otros trastornos</li> </ol> <p><b>Definida:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uno o más de los criterios anteriores</li> <li>2. Presencia de anticuerpos anti-R. Glu N1 de RNMDA.</li> </ol>

Fuente: modificado de Graus et al. (21).

El estudio de los anticuerpos antineuronales específicos y la identificación de alguno de ellos —asociado con una clínica compatible— permite alcanzar una certeza diagnóstica (24) y evitará estudios innecesarios de infecciones atípicas para la zona geográfica o causas

metabólicas infrecuentes. Favorece, además, estructurar el estudio de neoplasias ocultas, ya que hay anticuerpos fuertemente relacionados con un tipo de neoplasia determinado y otros casi nunca vinculados con el cáncer, como aquellos dirigidos contra LGI-1 o los anti-GAD65 (1). Se recomienda fuertemente medir estos anticuerpos en LCR y plasma, ya que solo medir el plasma se asocia tanto con falsos positivos como con falsos negativos (25).

El panel de anticuerpos antineuronales debería incluir anticuerpos contra antígenos de superficie en el LCR o suero: anti R-NMDA, anti-GABAB, anti-GABA A, anti R-AMPA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-DPPX; y anticuerpos contra antígenos intracitoplasmáticos en suero: amfifisina, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverina, SOX1, titina, Zic4, GAD65 y Tr/DNER.

Para el estudio de procesos paraneoplásicos, se recomiendan imágenes con contraste de tomografía de tórax, abdomen y pelvis; mamografía; ecografía transvaginal; ecografía testicular; así como el estudio de los marcadores tumorales en el suero (CA 19-9, CA 125, CEA, AFP,  $\beta$ hCG). Si estos son negativos, pero es alta la sospecha de neoplasia, se debe considerar una tomografía por emisión de positrones (21). Si el paciente tiene serología positiva para alguno de estos anticuerpos, clínica compatible con un síndrome paraneoplásico y los estudios en búsqueda de neoplasia resultan negativos, el cribado previo debe repetirse en 3 a 6 meses, seguido de cada 6 meses por 4 años (1,9,26,27).

## Variantes clínicas

Si bien, como acabamos de mencionar, existe un abordaje general de las encefalitis autoinmunes y los síntomas pueden estar entremezclados y la variedad de manifestaciones clínicas pueden estar en relación con anticuerpos específicos, las siguientes características nos sirven para diferenciarlos clínica y radiológicamente. Las principales variantes clínicas se resumieron en la tabla 1.

- **Anti-NMDA:** los síntomas principales son psiquiátricos, fallas en la memoria y desintegración del lenguaje. Pueden tener discinesias orolinguales u otros movimientos anormales, incluso parkinsonismo, y pueden cursar con marcada disautonomía. Se asocia con teratoma de ovario. El 75% tiene un desenlace favorable con resección del tumor, inmunoterapia con inmunoglobulinas, corticoides o segunda línea con rituximab, ciclofosfamida o asociados (22). Así mismo, se encuentran pacientes con lupus neuropsiquiátrico que pueden presentar como expresión de poliautoinmunidad estos anticuerpos positivos (28).
- **Síndrome de persona rígida:** es una condición rara con rigidez axial y apendicular progresiva y calambres que suele asociarse con síntomas psiquiátricos como ansiedad, miedo o fobias. En la electromiografía se ve actividad motora continua más prominente en los músculos paraespinales. Hay compromiso simultáneo de agonistas y antagonistas. Puede ser idiopático o paraneoplásico. El paraneoplásico se asocia con anticuerpos contra la amfifisina y cáncer de pulmón de células pequeñas y de mama. El manejo incluye corticoesteroides, inmunoglobulina o plasmaféresis; hay reportes de tacrolimus en los casos resistentes. Sin embargo, se han reportado anticuerpos dirigidos específicamente contra antígenos de superficie de la pared como el anticuerpo contra GAD (descarboxilasa de ácido glutámico) (11,29).
- **Ataxia opsoclono mioclono:** se presenta con opsoclono, mioclono y ataxia. Las etiologías son postinfecciosa, idiopática o paraneoplásica. Aproximadamente, el 50% de los niños tienen meduloblastomas; en adultos el 50% es idiopático infeccioso. El 20% es paraneoplásico con cáncer de pulmón, mama u ovario. Los síntomas se dan por fallas en la inhibición de las células granulares de Purkinje en el vermis cerebeloso. No hay marcadores inmunológicos, pero hay reportes de anti-Ri, anti-Hu, anti-amfifisina, anti-Yo y anti- y

- y anti-CV2/CRMP. El manejo depende de la etiología: si hay tumor, se trata. Se ofrece inmunoterapia, corticoides, inmunoglobulinas, plasmaféresis, rituximab. Las recaídas son frecuentes. En adultos, el pronóstico es mejor en los idiopáticos que en los paraneoplásicos (4,19,22).
- Corea paraneoplásica: afecta a adultos mayores de 60 años. Usualmente se asocia con anticuerpos CRMP5 y Hu; también con cáncer de pulmón de células pequeñas y adenocarcinomas. Las IRM suelen ser normales tener hiperintensidades en los ganglios basales. La sobrevida es mayor en pacientes con cáncer de células claras de pulmón y CRMP5, que con los asociados con anti-Hu (22,30). En neuroimágenes se evidencian alteraciones en IRM T2/FLAIR, hiperintensidades en el LTM, con compromiso variable en el cerebelo y el tallo.
- Encefalitis anti-Ma2: se caracteriza por disfunción límbica, diencefálica y de tallo. Pueden cursar con parkinsonismo. Se asocia con tumores de células germinales. El manejo incluye inmunoterapia; sin embargo, no se ha visto relación con mejoría clínica. El 30% tiene mejoría clínica; casi la mitad se deterioran. A nivel imagenológico, se evidencian en IRM de cerebro en secuencias de FLAIR-T2 alteraciones en el lóbulo temporal medial, tálamo y tallo. Pueden tener imágenes que en el contraste simulen tumor o infección (4,5,19,22).
- LGI-1: hombres entre la quinta y la octava décadas de vida, crisis focales, con semiología múltiple; las patognomónicas son las fasciobraquiales distónicas, que se presentan hasta 100 al día. Pueden aparecer espasmos en las piernas que desencadenan caídas, piloerección y mareos. Sin correlación con EEG, sin vértigo. Otra manifestación es la presencia de corea.
- Contra los canales de K voltaje dependientes. La expresión clínica predominante es la encefalitis límbica, con estatus epiléptico

refractario y epilepsia del lóbulo temporal en más del 60% de los pacientes con esta condición. En imágenes se evidencia en IRM compromiso del lóbulo temporal medial con hiperintensidades en T2/FLAIR, además de esclerosis mesial hipocampal.

- Contra los canales de calcio voltaje dependiente se presentan síntomas de encefalitis límbica, con compromiso extralímbico que produce necrosis laminar.
- Antiglicina y DPPX se presentan predominantemente con movimientos hipercinéticos y mioclonías. En los que hay antirreceptores de glicina, predominantemente, hay rigidez y caídas; mientras que con DPPX hay diarrea. Los antirreceptores de glicina pueden presentar alodinia, disestesia o prurito.
- CASPR2 se presenta con alteraciones de la marcha con episodios de ataxia o ataxia persistente. Este hallazgo ayuda a diferenciarlo de las encefalitis contra LGI-1. Asimismo, en el 60% de estos pacientes hay dolor, que puede estar dado por hiperexcitabilidad, neuromiotonía, fasciculaciones y calambres.
- Anticuerpos contra IgLON5 presentan alteraciones polimórficas del sueño con compromiso progresivo de parálisis supranuclear de la mirada, rigidez axial y congelamientos de la marcha.
- Antirreceptores de GABA<sub>b</sub>. Usualmente, se encuentran más en los adultos mayores, con encefalitis límbica y tempranamente con compromiso de memoria y epilepsia del lóbulo temporal, GABA<sub>a</sub>. En un grupo más amplio de edad, como debut en ciertos reportes con estatus epiléptico, compromiso en imágenes de IRM en T2 y FLAIR, en más de dos regiones diferentes corticales y subcorticales.
- AMPAR se presenta predominantemente con compromiso en la edad media, con encefalitis límbica o compromiso neuropsiquiátrico similar a un trastorno afectivo bipolar, asociado con cáncer de pulmón en la mayoría de los casos.

## Diagnósticos diferenciales

Como ya se explicó, se debe hacer un estudio exhaustivo con el fin de descartar otras patologías, antes de establecer un diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune. En la

tabla 3 se resumen las diferentes etiologías en que se debe pensar según el tipo de encefalitis y el método diagnóstico que es preciso usar para descartar su presentación. Se incluyen patologías infecciosas, congénitas, autoinmunes y enfermedades del tejido conectivo.

**Tabla 3.**  
*Diagnósticos diferenciales de encefalitis autoinmune*

Clasificación anatómica de la encefalitis	Diagnóstico diferencial	Estudios apropiados posibles
Encefalitis límbica	HV1, HV2, VZV, herpes 6	PL con citoquímico y PCR
Encefalitis cortical/subcortical	ADEM, esclerosis múltiple tumefacta, neurosarcoidosis, neurosifilis, bechet, LMP, linfoma	PL, citometría de flujo y citología, perfil autoinmune, BOC, AQP4 y anti-MOG
Encefalitis estriatal	Enfermedad por priones, encefalopatía hipóxica isquémica, alteraciones metabólicas urémicas o tóxicas	Estudios metabólicos, panel de priones (no disponible en nuestro medio)
Encefalitis diencefálica	Síndrome de Wernicke, neurosarcoidosis, Bechet	Niveles de tiamina, TAC de tórax, ECA, calcio
Encefalitis de tallo	Romboencefalitis por listeria o virus, CLIPPERS, neurosarcoidosis, Erdheim Chester, LMP	Estudios en LCR
Meningoencefalitis	Tuberculosis, neurosarcoidosis, Bechet, infecciones virales o bacterianas, carcinomatosis meníngea, enfermedad por IGG4	Estudios en LCR
Encefalomiелitis	ADEM, virus del oeste del Nilo	Anti-MOG; PCR en el LCR

Fuente: modificada de Abboud et al. (23).  
ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; MOG: mielina del oligodendrocito; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ECA: enzima convertidora de angiotensina; LCR: líquido cefalorraquídeo; HV1: herpes virus tipo 1; HV2: herpes virus tipo 2, VZV: virus de varicela zóster; AQP4: acuaporina 4; BOC: bandas oligoclonales.

El diagnóstico diferencial es extenso, por lo que se recomiendan estudios sanguíneo-metabólicos, Elisa para VIH, pruebas treponémicas específicas y estudio de autoinmunidad (ANA, ENA, anti-ADN doble cadena, complemento C3 y C4, ANCA, síndrome antifosfolípidos, anticuerpos antitiroideos y antitiroglobulina) (23). También se recomienda hacer una búsqueda de infecciones oportunistas como citomegalovirus (CMV), herpes virus 6 y 7, *Toxoplasma gondii*, tuberculosis e infecciones fúngicas (31).

Para hacer un diagnóstico adecuado se debe hacer un estudio intensivo de diagnósticos diferenciales y hacer una correlación clínica de los hallazgos clínicos y paraclínicos del paciente (25).

## Plan de manejo

Una vez que se cumplan los criterios diagnósticos de posible encefalitis autoinmune y se hayan excluido otras causas, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor, ya que el retraso en el inicio del tratamiento se asocia con un peor pronóstico (21,32). Dada la falta de estudios clínicos aleatorizados, la duración del tratamiento se basa en los análisis de series de casos y han sido estandarizados principalmente para la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (1); sin embargo, estudios retrospectivos y algunos prospectivos han sugerido claramente la eficacia de la terapia inmunomoduladora (9).

Como primera línea se incluye la extracción del tumor, si estuviese presente, junto con el manejo con corticoesteroides más inmunoglobulina o plasmaféresis (21). Aunque los corticosteroides parecen ser efectivos en la encefalitis autoinmune, su efecto sobre las células B y las inmunoglobulinas es limitado y puede ser necesario un tratamiento adicional (9,32). La evidencia, además, sugiere que la eficacia entre la inmunoglobulina y la plasmaféresis es similar, y debe tenerse en cuenta que la plasmaféresis puede eliminar la inmunoglobulina y, por lo tanto, no se recomienda agregar inmediatamente después de la terapia con inmunoglobulina (9,21).

Si hay poca o ninguna mejoría clínica, se debe implementar una terapia de segunda línea con rituximab o ciclofosfamida, teniendo además en consideración sus efectos adversos para su elección (tabla 4) (9). Posterior a ellos se pueden considerar diferentes fármacos inmunosupresores para el tratamiento a largo plazo (23). Se desconoce la duración óptima de estos tratamientos, y debe basarse en el riesgo de recaída y conducir a un tratamiento más prolongado. En caso de presentarse una recaída, se sigue el mismo esquema de tratamiento que la primera presentación clínica (9,30,33).

**Tabla 4.**  
*Terapia inmunomoduladora para encefalitis autoinmune*

Tratamiento	Dosis	Efectos adversos
<b>Primera línea</b>		
Metilprednisolona	1 g/día por 3-5 días	Insomnio, psicosis, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, hipertensión, úlcera péptica, infecciones, osteoporosis, cataratas, síndrome de Cushing
Inmunoglobulina	0,4 g/kg al día por 5 días	Cefalea, insuficiencia renal, episodios trombóticos, anafilaxia, deficiencia de IgA
Plasmaféresis	1 sesión al día o interdiaria, por 5 a 7 ciclos	Hipotensión, desequilibrio electrolítico, coagulopatía, neumotórax, infección, hemorragia, trombosis
<b>Segunda línea</b>		
Rituximab	375 mg/mm semanales durante 4 semanas o 1 g cada 2 semanas durante 4 semanas	Reacción alérgica, infección oportunista, reactivación de infecciones (por ejemplo, tuberculosis o hepatitis B), leucoencefalopatía multifocal progresiva
Ciclofosfamida	750 mg/mm mensuales durante 3 a 6 meses	Efectos gastrointestinales, caída del cabello, mucositis, cistitis hemorrágica, mielosupresión, infertilidad
<b>Terapias de mantenimiento</b>		
Azatioprina	inicialmente 1,5 mg/kg una vez al día o dividido dos veces al día, objetivo 2-3 mg/kg al día	Efectos gastrointestinales, fiebre, erupción cutánea, mialgias, caída del cabello, citopenia, hepatotoxicidad, linfoma, infecciones, reacciones de hipersensibilidad
Micofenolato	Inicial con 500 mg 2 veces al día, titular hasta 1000 mg 2 veces al día	Efectos gastrointestinales, hipertensión, infecciones, mielosupresión, linfoma, edema periférico, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección por citomegalovirus, neoplasias malignas de la piel

Fuente: modificada de Hermetter et al. (9).

Se estima que el 60% de los pacientes responde al aumento gradual de la inmunoterapia. Los casos de encefalitis asociados con anticuerpos de superficie tienen un mejor pronóstico que los asociados con anticuerpos intracelulares (9). Algunos factores que determinan el resultado son la presencia de tumores coexistentes, la edad y el retraso en el tratamiento. En caso de encefalitis paraneoplásica, un empeoramiento de los síntomas sugeriría una resección incompleta, recurrencia o metástasis secundaria (21).

Es importante considerar que estos pacientes son polisintomáticos, entonces, más allá de los síntomas psiquiátricos, pueden cursar con crisis epilépticas usualmente de difícil control,

trastornos del movimiento, disautonomías y trastornos del sueño. Estos síntomas comienzan en la fase aguda y pueden resolverse o mejorar con la inmunoterapia aguda sola o combinada con un tratamiento sintomático dirigido. Sin embargo, muchos síntomas residuales persisten más allá de la fase aguda y requieren tratamiento sintomático a largo plazo (23). En la tabla 5 se resumen las opciones terapéuticas para el manejo de cada uno de ellos.

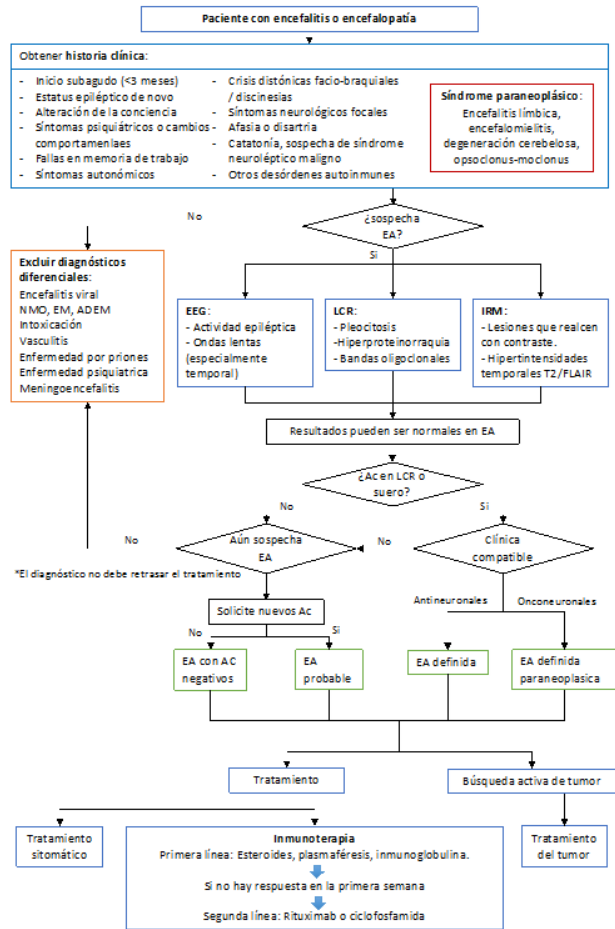
**Tabla 5.**  
Tratamiento sintomático para encefalitis autoinmune

Síntoma	Opciones terapéuticas	Precauciones
Psicosis, agitación, manía	1. Inmunoterapia aguda con Ig o plasmáferesis. 2. Benzodiacepinas (clonazepam o diazepam). 3. Antipsicóticos (quetiapina). 4. Estabilizadores del estado de ánimo (por ejemplo, ácido valproico). 5. Establezca las medidas de seguridad necesarias (por ejemplo, almohadillas para la cama).  sujeciones suaves, cuidador de la habitación).	1. Evite la sedación excesiva y la polifarmacia. 2. Evite medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., clozapina u olanzapina). 3. Evite los medicamentos que prolongan el intervalo QT en pacientes con síntomas disautonómicos (p. ej., ziprasidona, haloperidol). 4. Cuidado con empeorar los movimientos anormales o el desarrollo de síndrome neuroléptico maligno.
Crisis epilépticas	1. Inmunoterapia aguda con Ig o plasmáferesis. 2. Anticonvulsivantes (bloqueadores de los canales de sodio: carbamazepina o lacosamida pueden ser recomendados en la encefalitis por anticuerpos LGI1). 3. Para NORSE se requiere coma inducido médicamente (midazolam, pentobarbital o propofol).	1. Iniciar inmunoterapia temprana. Evite el uso de medicamentos anticonvulsivos solos. 2. Puede retirar con precaución los medicamentos anticonvulsivos en pacientes con ausencia temprana de convulsiones e IRM y EEG normales.
Trastornos del movimiento	1. Inmunoterapia aguda con Ig o plasmáferesis. 2. Benzodiacepinas (clonazepam o diazepam) para mioclonias, persona rígida, catatonía, distonía, estereotipias e hiperkinesia. 3. Anticolinérgicos (trihexifenidilo o benztropina) para la distonía. 4. Relajantes musculares (baclofeno o tizanidina) para la distonía y la espasticidad. 5. Bloqueadores de dopamina (risperidona) o depletores (tetrabenazina) para corea, atetosis, balismo, tics e hiperkinesia. 6. Agonistas de la dopamina (pramipexol) o levodopa carbidopa para el parkinsonismo adquirido, la rigidez y el mutismo acinético.	1. Evite sedación excesiva y polifarmacia. 2. Esté atento al empeoramiento paradójico o desarrollo de síndrome neuroléptico maligno. 3. Cuidado con el uso de anticolinérgicos en pacientes con disautonomía. 4. Cuidado con el uso de anticolinérgicos y dopaminérgicos en pacientes con psicosis.
Disautonomías	1. Inmunoterapia aguda con Ig o plasmáferesis. 2. Monitoreo en la unidad de cuidado intensivo para disautonomía severa. 3. Betabloqueantes, bloqueantes alfa-2 o inhibidores de la acetilcolina esterasa, para modular el impulso simpático. 4. Midodrina, fludrocortisona o droxidopa para la hipotensión postural. 5. Estimulación temporal por bloqueo cardíaco o arritmia grave. 6. Nutrición parental en pacientes con dismotilidad gastrointestinal severa. 7. Antimuscarínicos (oxibutinina) para la incontinencia vesical.	1. Evalúe la respuesta exagerada a las terapias simpaticolíticas. 2. Evalúe la hipertensión supina al tratar la hipotensión postural. 3. Evalúe los efectos secundarios cognitivos y cardíacos cuando use antimuscarínicos.
Trastornos del sueño	1. Inmunoterapia aguda con Ig o plasmáferesis. 2. Promover la higiene del sueño. 3. Melatonina para promover el ciclo de sueño-vigilia. 4. Benzodiacepinas sedantes, agonistas del receptor o hipnóticos no benzodiacepinicos (zopiclona) para el insomnio. 5. Agentes que promueven el despertar (modafinilo) o estimulantes tradicionales (metilfenidato) para la somnolencia diurna excesiva. 6. Evaluar los trastornos residuales del sueño con polisomnografía y tratar los trastornos respiratorios del sueño, si están presentes.	1. Evite sedación excesiva y la polifarmacia. 2. Cuidado al usar estimulantes en pacientes con convulsiones o trastornos del movimiento.

Fuente: Abboud et al. (23).

Ig: inmunoglobulina; NORSE: estado epiléptico refractario de nueva aparición (por sus siglas en inglés); LGI-1: proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina.

la enfermedad autoinmune se module. Hasta el momento, no hay evidencia que demuestre que un antiepiléptico sea más eficaz que otro, se pueden usar lamotrigina, benzodiacepinas y lacosamida, ya que no parecen tener un fuerte impacto en la función cognitiva (9). En la figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico para la encefalitis autoinmune.



**Figura 1.**  
Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el abordaje de la encefalitis autoinmune

EA: encefalitis autoinmune; NMO: neuromielitis óptica; EM: esclerosis múltiple; ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; IRM: imágenes por resonancia magnética; Ac: anticuerpos.

Fuente: Rössling y Prüss (32).

Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar y con frecuencia se necesita un coma inducido farmacológicamente hasta que

## Pronóstico

Los avances en el diagnóstico y la inmunoterapia para la encefalitis autoinmune han mejorado significativamente las tasas de supervivencia. Sin embargo, sigue siendo una condición desafiante, asociada con un curso de recuperación prolongado y un resultado incierto a largo plazo. La definición de los factores de riesgo de encefalitis autoinmune y el desarrollo de escalas para evaluar el pronóstico pueden ayudar a mejorar el manejo clínico (34).

La intensificación gradual de la inmunoterapia, que incluye la terapia de primera línea (esteroides; IgIV, recambio plasmático o ambas) seguida, si no hay respuesta clínica, por la terapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida u otra), se usa a menudo en tratamiento del receptor anti-NMDA y otros tipos de encefalitis autoinmunes, pero el rituximab se está considerando cada vez más como una terapia de primera línea, porque viene mostrando buenos resultados. Los pacientes con encefalitis límbica y anticuerpos LGI1 parecen responder más rápido y mejor a los esteroides que los pacientes con encefalitis anti-R-NMDA; sin embargo, el resultado a largo plazo parece ser mejor para aquellos con encefalitis anti-R-NMDA.

La evaluación clínica de la encefalitis autoinmune en personas mayores (mayores de 65 años) tiene otro conjunto de desafíos impuestos por la alta frecuencia de cambios cerebrales en este grupo, causados por trastornos sistémicos y no inmunomediados, o por la coexistencia de trastornos relacionados con la edad, que pueden afectar la memoria y la cognición (21).

En cuanto a la encefalitis anti-GAD, el diagnóstico precoz es extremadamente importante, ya que la inmunoterapia puede ser menos efectiva, si no completamente ineficaz, cuando se realiza en una etapa tardía de la enfermedad (35). Es de destacar que los niveles de anticuerpos contra GAD no están asociados con la gravedad o la duración de la epilepsia, aunque se observa comúnmente una disminución en los títulos en pacientes que han logrado una buena

respuesta en la reducción de las crisis epilépticas después del tratamiento. Por el contrario, la desaparición completa de Ac-GAD rara vez se encuentra después de la inmunoterapia. El tratamiento con inmunoterapias de primera línea (corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis) tiene, en el mejor de los casos, efectos solo moderados sobre el resultado de las crisis epilépticas. Por lo tanto, a menudo es necesaria una terapia inmunosupresora más agresiva y crónica (36,37).

## Conclusiones

En pacientes que presentan un cuadro clínico de encefalitis subaguda con síntomas neurológicos o psiquiátricos, es fundamental considerar una patología autoinmune subyacente, una vez descartadas las causas infecciosas, metabólicas y vasculares con un estudio complementario adecuado. También es fundamental reconocer las diferentes variantes clínicas asociadas con los diferentes anticuerpos descritos, ya que la presentación clínica es variada y fácilmente orientada a otras patologías neurológicas o psiquiátricas. El esfuerzo por aumentar la precisión diagnóstica ha llevado a establecer criterios diagnósticos que ayudan al reconocimiento de esta patología, apoyados por estudios de resonancia magnética, electroencefalografía, análisis del LCR y ahora con disponibilidad de pruebas de autoanticuerpos antineuronales en nuestro medio.

El reconocimiento oportuno de la encefalitis autoinmune permite ofrecer a los pacientes un tratamiento inmunosupresor lo antes posible para evitar la aparición de complicaciones graves y mejorar su pronóstico funcional, y actualmente se cuenta con un arsenal de tratamientos sintomáticos que mejoran la calidad de vida los pacientes. Por otro lado, la presencia de tumores coexistentes en algunos tipos de encefalitis autoinmunes obliga a una búsqueda activa de neoplasia, considerando el riesgo en cada caso.

## Financiación

Este estudio fue financiado por los autores.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Referencias

- Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev Méd Chile*. 2018 Mar;146(3):351-61. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351>
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 28;378(9):840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>
- Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021;21:412-23. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002567>
- Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19-31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073>
- Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2017 Jun;38(6):1070-8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5086>
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan 1;10(1):63-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. 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;54(7):899-904. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1038>
- Prüss H, Dalmau J, Harms L, Hölte M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1735-9.
- Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:706. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00706>
- Newman MP, Blum S, Wong RCW, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Int Med J*. 2016 Feb 1;46(2):148-57.
- Vrillon A, Carle G, Berzero G, Honnorat J, Huberfeld G, Psimaras D, et al. Psychiatric symptoms in anti glutamic acid decarboxylase associated limbic encephalitis in adults: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Dec;119:128-37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.015>
- Torres-Ballesteros V, Murcia-Rojas D, Ochoa-Urrea M, Vargas-Orsorio J, Bernal-Pacheco O, Moreno Moreno J, et al. Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune. *Acta Neurol Colomb*. 2020 Mar 24;36(1):39-46. <https://doi.org/10.22379/24224022276>
- Bustos JL, Sánchez Y, Medina J, Olivieri R, Mojica J, Ortiz J. Autoimmune encephalitis associated to antibodies against the N-methyl-

D-aspartate receptor: report of two cases. *Biomédica*. 2017 Apr 1;37(1):20-5. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2909>

14. Mariño N, Triana J, Nieto V, Paul Vergara J, Silva M, Palacios E. Encefalitis autoinmune: experiencia de una serie de casos. *Rev Repert Med Cir*. 2019 Jan 25;28(1). <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v28.n1.2019.876>

15. Forero E, Castro Vargas H. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med*. 2020 Jul 1;27(2):113-20. <https://doi.org/10.18359/rmed.4846>

16. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blumcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012 May 1;135(5):1622-38.

17. Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:290-301.

18. Kim TJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*. 2017 Feb 1;81(2):183-92. <https://doi.org/10.1002/ana.24860>

19. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin*. 2018 36(3):675-685. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.015>

20. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):41-49. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170176>

21. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

22. Popławska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspiańska J, Kozubski W, Michalak S. Paraneoplastic movement disorders. *Rev Neurosci*. 2018 Sep 25;29(7):745-755. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0081>

23. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757-68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>

24. Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune epilepsy": encephalitis with autoantibodies for epileptologists. *Epilepsy Curr*. 2017 May-Jun;17(3):134-41. <https://doi.org/10.5698/1535-7511.17.3.134>

25. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2005 May;12(5):331-43. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01126.x>

26. Lascano AM, Vargas MI, Lalive PH. Diagnostic tools for immune causes of encephalitis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(4):431-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.012>

27. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur*

- Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020 Oct;270(7):803-18. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01113-2>
28. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137-52. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0156-8>
29. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, et al. *Int J Mol Sci*. 2020 May 24;21(10):3701. <https://doi.org/10.3390/ijms21103701>
30. Mohammad SS, Dale RC. Principles and approaches to the treatment of immune-mediated movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Mar;22(2):292-300. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.11.010>
31. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):361-8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000087>
32. Rössling R, Prüss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis. *N Neurol Res Pract*. 2020 Jan 15;2:1. <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0048-7>
33. Yang J, Liu X. Immunotherapy for refractory autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2021 Dec 16;12:790962. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790962>
34. Al-Ansari A, Robertson NP. Autoimmune encephalitis: frequency and prognosis. *J Neurol*. 2019 May 15;266(5):1287-9.
35. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Aug 7;6(6):e604. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000604>
36. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):470-8. <https://doi.org/10.1002/ana.21917>
37. Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:331-336. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.021>