



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

Depresión psicótica en encefalitis autoinmune: descripción fenomenológica en población mexicana en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

MARCELA CAROLINA CARBAJAL TAMEZ

TUTOR DE TESIS

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ



Ciudad de México, octubre 2021



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PSIQUIATRÍA

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ

TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

La elaboración de este trabajo no podría haber sido posible sin el especial apoyo de mi familia, que, pacientemente, me ha acompañado en cada paso de este trayecto. En especial agradezco a mis padres quienes han sido siempre una fuente de inspiración y ejemplo de valentía, ingenio y perseverancia. A mi hermana, a quien admiro profundamente.

A la memoria de los que se han quedado en el camino. Aquellas personas que me permitieron compartir un fragmento de este infinito.

A mis maestros. Quienes han dedicado su vida a compartir sus conocimientos y han moldeado las bases teóricas y prácticas del ejercicio de esta profesión. Aquellos quienes con ejemplo han enseñado más de lo que imaginan.

A quienes creyeron en mí, compañeros y amigos, incluso cuando yo misma había dudado. Quienes me han acompañado en los desvelos y perdonado la distancia.

Índice

ÍNDICE DE GRÁFICAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
TRASTORNO DEPRESIVO	8
ENCEFALITIS AUTOINMUNE	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
HIPOTESIS	17
OBJETIVOS	18
JUSTIFICACIÓN	19
METODOLOGÍA.....	21
PLAN ESTADÍSTICO	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	27
RESULTADOS	29
DESCRIPCIÓN FENOMENOLÓGICA	29
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	29
INICIO DE CUADRO CLÍNICO	30
COGNICIÓN.....	31
SÍNDROME DEPRESIVO.....	32
SÍNDROME PSICÓTICO	34
ESTADO CONFUSIONAL.....	36
PARACLÍNICOS.....	37
LCR.....	37
EEG ANORMAL	38
DISFUNCIÓN GENERALIZADA	38
ACTIVIDAD EPILÉPTICA.....	38
DELTA BRUSH EXTREMO	39
PET.....	40
DISCUSIÓN.....	41
REFERENCIAS.....	47

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1	32
Gráfica 2	34
Gráfica 3	36
Gráfica 4	37
Gráfica 5	39
Gráfica 6	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	30
Tabla 2	30
Tabla 3	31
Tabla 4	31
Tabla 5	33
Tabla 6	35
Tabla 7	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1.....	29
--------------------	----

RESUMEN

Introducción

El trastorno depresivo mayor es un padecimiento psiquiátrico que se estima en aproximadamente el 4.8% anual en población adulta mexicana. Las características demográficas varían de forma regional y se estima un porcentaje de riesgo acumulado a lo largo de la vida se encuentra alrededor del 16.2% al 17.1%. El 26.9% va a presentar ideación suicida seria. Esta enfermedad se clasifica de forma tal que se tome en cuenta la severidad de los síntomas y particularmente la presencia o ausencia de síntomas psicóticos. En particular la presencia de síntomas psicóticos se ha asociado a un curso y terapéutica particulares.

En el curso de la encefalitis autoinmune anti-NMDA el 77% de los pacientes inicia con la presencia de síntomas psiquiátricos. De éstos, el 30% manifestará síntomas afectivos, normalmente en presencia de fenomenología psicótica. Este estudio se propone hacer una descripción fenomenológica de los pacientes que durante el episodio agudo presentan estas características clínicas.

Material y métodos

Se propone realizar un estudio observacional retrospectivo y descriptivo para el análisis de los datos recabados de pacientes mayores de 16 años, de nacionalidad mexicana, con sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el período que comprende de 2016 a 2021. Se considerará elegible a cualquier paciente ingresado a hospitalización en las áreas de neurología o psiquiatría con sospecha de encefalitis autoinmune anti-NMDAR probable, de los cuales se seleccionaron aquellos que resulten con una confirmación serológica del diagnóstico. De la población total de 107 pacientes, 14 presentaron depresión psicótica.

Resultados

Los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDRA y depresión psicótica presentaron particularidades demográficas como una edad media de 32 años, el cuadro depresivo se manifestó con elevada presencia de síntomas cognitivos, ansiosos y alteraciones del sueño. La descripción de síntomas psicóticos tuvo particularidades como elevada frecuencia de alucinaciones visuales y presencia frecuente de ideas delirantes paranoides. Además de esto, presentaron de forma frecuente síndrome confusional y catatonia, con una proporción elevada presentando catatonia maligna. Otras alteraciones encontradas fue una tendencia a presentar hallazgos anormales paraclínicos, especialmente la presencia de disfunción generalizada en el EEG.

Conclusiones

La depresión y la encefalitis anti-NMDAR comparten mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de trastornos del estado de ánimo en pacientes con esta patología. Existe evidencia de alteraciones en la capacidad de regulación cortical, especialmente en zonas prefrontales que se relacionan a la expresión afectiva y a la presencia de alteraciones cognitivas.

ANTECEDENTES

TRASTORNO DEPRESIVO

El reconocimiento de la depresión como trastorno mental

La búsqueda por entender los fenómenos que suceden dentro y fuera del “yo” han sido motivo central del debate ontológico casi desde el nacimiento del concepto de historia en la humanidad. El reconocimiento de la existencia de las pasiones, del griego pathos, en el Mundo Antiguo introdujo el concepto de sufrimiento ligado a la experiencia de emociones desbordantes involuntarias (Pinedo Cantillo & Yáñez Canal, 2019)

A partir de esto se ha entendido que la experiencia emocional tiene repercusiones en la experiencia del mundo físico creando una relación bidireccional entre los fenómenos internos y externos que experimenta un individuo. La presencia de una pasión, por tanto, puede modificar directamente el entendimiento de un mismo evento o fenómeno físico posteriormente dando lugar a la teoría cognitiva de la depresión. (Beck, 2008; Disner et al., 2011)

A través de un breve recuento histórico, se introduce el concepto de melancolía por primera vez en el Corpus Hippocraticum alrededor de 450-350 B.C. (de Viesca, 1999). Este concepto es retomado durante la ilustración en el gremio médico con el escocés William Cullen, en 1780. En este momento, sin embargo, se entiende por melancolía a un concepto drásticamente diferente al que en épocas modernas conocemos. Naciendo como un fenómeno más bien referente al actual “delirium” para en años posteriores (1850-1883) entenderse como uno más bien relacionado a las emociones (Kenneth S. Kendler, 2020).

Esta transformación conceptual retoma la descripción griega de la pasión enfatizando el sufrimiento que se asocia a la presencia de sentimientos de tristeza que pueden, a su vez, asociarse a alteraciones en las facultades cognitivas mentales (psicosis). Por lo tanto, surge la identificación de estados afectivos predominantemente tristes, patológicos, que causan alteraciones físicas y cognitivas reconocibles por los médicos

Europeos de 1850. Estas iniciales descripciones han presentado pequeñas pero significativas modificaciones hasta culminar en la descripción clínica de trastorno depresivo mayor conocido actualmente (K. S. Kendler, 2017; Kenneth S. Kendler, 2020).

Cambiando el foco atencional hacia la antropología, podemos también reconocer diferencias en la experiencia fenomenológica de los trastornos afectivos. En países con desarrollo cultural similar agrupan los síntomas experimentados de forma similar contrastando las diferencias con aquellas naciones con bagaje disímil (Aguirre Baztán, 2008; Juhasz et al., 2012). Sin embargo, pareciera ciertos síntomas trascendieran barreras culturales expresándose de forma frecuente independientemente del contexto cultural. Estos síntomas se corresponden con la presencia de alteraciones en el patrón de sueño, pérdida de energía, dificultades para lograr mantener la concentración y la presencia de ideas relacionadas a la muerte (Juhasz et al., 2012; Weissman et al., 1996).

De esta forma, podemos concluir que a través de la historia y de las culturas existe un patrón de síntomas clínicos que se traducen en la enfermedad psiquiátrica conocida como trastorno depresivo mayor. El reconocimiento de esta entidad clínica brinda la oportunidad de explorar las características sociodemográficas de la prevalencia poblacional. En Estados Unidos, se reporta que la prevalencia de este trastorno se encuentra entre el 2.7% al 10.3% anual. El porcentaje de riesgo acumulado a lo largo de la vida se encuentra alrededor del 16.2% al 17.1% y se estima que de la población total afectada el 26.9% tiene ideación suicida seria (Paul E. Schulz, MD; Garima Arora, 2015).

En México la prevalencia anual se estimó de 4.8% anual en población adulta. En este mismo estudio, se señala que los factores sociodemográficos que tuvieron una mayor asociación con este trastorno son sexo, edad, estado civil y nivel educativo. Por lo tanto, el identificarse con el género femenino, el ser joven (prevalencia en adolescentes reportada en 7.2%), estar soltero, viudo o divorciado y tener un bajo nivel de escolaridad se traduce a presentar una mayor vulnerabilidad para el desarrollo clínico de depresión mayor (Wagner et al., 2012).

Esta variabilidad en prevalencia puede obedecer a diversas causas. En el terreno de la genética, se estima que la heredabilidad se encuentra alrededor del 31-41%. (Sullivan et al., 2000) Estas cifras implican que existe un porcentaje de atribución a una carga genética, sin embargo, falla en explicar un mecanismo de transmisión genética claro por lo que se concluye que la expresión de la enfermedad debe obedecer a múltiples mecanismos.

Aunque desde hace siglos se establece la conexión entre el estado de ánimo y la presencia de síntomas físicos y cognitivos que se traducen en un empeoramiento de la calidad de vida, no es sino hasta 1957 que, a través de la observación, se procuran las primeras claves de la existencia de tratamiento farmacológico para esta afección. El desarrollo serendípico de un tratamiento funciona como puente para abrir paso a las hipótesis fisiopatológicas. A partir de este momento surge la hipótesis monoaminérgica y se establece la participación de los neurotransmisores noradrenalina, serotonina y dopamina (Dean & Keshavan, 2017; Pitsillou et al., 2020). El descubrimiento de esto se traduce posteriormente al desarrollo de un modelo animal y el desarrollo de la farmacoterapia moderna (Nestler et al., 2002).

Actualmente esta teoría monoaminérgica se mantiene vigente, aunque generalmente se reconoce como un modelo simplificado de los cambios neurobioquímicos en este trastorno. Se reconoce la importancia de la participación de la monoaminoxidasa para la regulación de las concentraciones de neurotransmisores monoaminérgicos. La propuesta es que al inhibir la degradación de los neurotransmisores en el espacio perisináptico a través de esta oxidasa, las concentraciones aumentan procurando, de esta forma la saturación de los receptores. Derivados de estas observaciones, nacen los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS).

Particularmente se ha incluido a la discusión teórica la participación de los neurotransmisores glutamatérgicos y gabaérgicos (GABA). Los receptores gabaérgicos median la respuesta neural de forma inhibitoria. La participación de los receptores GABA es especialmente importante en el control de la expresión de síntomas relacionados a ansiedad. La evidencia más importante nace de su regulación a la baja al iniciar

farmacoterapia con benzodiazepinas. Hablando específicamente de los síntomas depresivos, se le atribuye a este neurotransmisor la expresión de la anhedonia a través de la hiperactivación inhibitoria de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la amígdala (Luscher et al., 2011; Nestler et al., 2002).

Otras áreas neuroanatómicas que se han visto implicadas en esta teoría gabaérgica incluyen la corteza occipital, el cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsomedial/dorsolateral donde se han encontrado, a través de espectrometría, disminución de los niveles de GABA en estas áreas. Esto es especialmente cierto en pacientes con características melancólicas y con trastornos resistentes a antidepresivos (50%) en comparación a depresión sin estas características o en el contexto de un trastorno afectivo bipolar (20%) (Luscher et al., 2011).

Sin embargo, estas teorías se mantienen circunscritas a la afectación local del sistema nervioso central y sus neurotransmisores. De forma sistémica se pueden señalar otros mecanismos fisiopatológicos. Los estudios desde 1970 del sistema endocrinológico en pacientes con depresión demuestran un aumento en los niveles de cortisol comparables con pacientes con alteraciones sistémicas (Checkley, 1996; Schatzberg et al., 1985). La descripción de estas alteraciones abre la puerta a la investigación del papel de la inmunología en los trastornos afectivos involucrando de esta forma sistemas mucho más complejos de los previamente descritos.

Criterios clínicos

El consenso internacional de la descripción de estos síntomas se engloba en la Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados a la Salud en su onceava edición (CIE-11: Organización Mundial de la Salud, 2019) bajo el apartado de Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo. En este sistema se subclasifica dentro de los trastornos del Estado de ánimo y se divide a su vez en Episodio Depresivo, episodio único y recurrente.

El episodio depresivo es descrito como un período de estado de ánimo depresivo o disminución del interés en las actividades que ocurren la mayor parte del día, casi todos los días durante al menos dos semanas acompañado de otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, cambios en el apetito o el sueño, agitación o retraso psicomotor y disminución de la energía o fatiga que representan para quien padece de estos síntomas alguna dificultad para continuar funcionando en uno o más dominios. (Organización Mundial de la Salud, 2019)

Especificadores

Esta subclasificación de un episodio claro donde el ánimo de una persona se ve alterado implica la alta tasa de recurrencia que implica el haber presentado en algún momento de la vida síntomas de este trastorno. La información estadística estima que la recurrencia de los síntomas de esta enfermedad es de aproximadamente un 20% en los primeros 6 meses tras un primer episodio. (Paul E. Schulz, MD; Garima Arora, 2015) Además de esto, la recurrencia acumulada a lo largo de la vida se estima entre el 50 y 85% y aumenta un 16% con cada nuevo episodio.

Otra consideración de importancia en la clasificación de esta entidad es la clasificación de la severidad de los síntomas y particularmente la presencia o ausencia de síntomas psicóticos acompañantes. Este especificador clínico se ha asociado a patrones demográficos propios (Trede et al., 2005), un curso y respuesta terapéutica particular y diferentes antecedentes heredofamiliares que su contraparte sin presencia de síntomas psicóticos (Allen, Frances; Brown, Richard, Kocsis, James; Mann, 1981; Jääskeläinen et al., 2018; Kessing, 2006). Lo que ha llegado a sugerir que se trate de una entidad clínica separada, pero que requiere de mayor evidencia para concretarla como tal.

Mecanismos neurobiológicos de la psicosis

La psicosis describe un fenómeno clínico donde una persona pierde el contacto con la realidad manteniendo una creencia falsa por sobre evidencia contraria a la creencia. Existen dos tipos diferentes de fenómenos que se describen con frecuencia, la presencia de alucinaciones, es decir, la presencia de un fenómeno sensorial en falta de estímulo real o la presencia de delirios, es decir, la presencia de ideas o creencias de convicción extraordinaria que persisten a pesar de pruebas contrarias a esta idea (Arciniegas, 2015).

Los mecanismos neurobiológicos subyacentes a estas ideas son extremadamente complejos, involucrando diferentes vías para la producción y permanencia de estos fenómenos clínicos. Al igual que el trastorno depresivo, la presencia de marcadores inmunológicos, estrés, actividad hormonal y monoaminas está ampliamente estudiado. Debido a esto, la presencia de síntomas psicóticos en pacientes con trastorno depresivo no es sorprendente.

La prevalencia estimada es de aproximadamente 0.21-6.4 / 1 000 000 de habitantes, con una mayor incidencia en mujeres, en edades variables, con un ligero aumento en adultos mayores de 60 años, con severidades clínicas mayores, menores tasas de remisión y con un peor pronóstico global en comparación a los pacientes con episodio depresivo sin síntomas psicóticos. (Jääskeläinen et al., 2018) La información respecto a los factores de riesgo para la aparición de síntomas psicóticos es limitada, sin embargo, se ha encontrado que hay una mayor prevalencia en personas con historia familiar de psicosis o trastorno afectivo bipolar tipo 1.

El desarrollo, sin embargo, de estos cuadros clínicos suele ser lento, con la aparición en primer lugar de un síndrome depresivo al cual se le añaden los síntomas psicóticos. Cuando no sucede de esta forma la sospecha de diagnósticos diferenciales siempre debe estar presente para el adecuado tratamiento diagnóstico y pronóstico del paciente.

ENCEFALITIS AUTOINMUNE

La encefalitis es un proceso neurológico que se desarrolla en un corto período de tiempo, usualmente alrededor de 6 semanas que se relaciona con la presencia de inflamación en el sistema nervioso central. El resultado del proceso inflamatorio repercute en alteraciones cognitivas, conductuales y/o motoras en el individuo que lo padece.

La incidencia de esta enfermedad varía según la región donde se estudie, pero se estima que afecte a 5-10 /100 000 habitantes de forma anual. En 2016, el equipo de Francesc Graus et al. propone los criterios clínicos que actualmente son referencia para la sospecha clínica de este fenómeno y consisten en un inicio subagudo, usualmente menor a 3 meses de alteraciones cognitivas, inicio de síntomas psiquiátricos o alteraciones en el estado mental y al menos un marcador consistente en hallazgos focalizadores de alteraciones en sistema nervioso central, aparición súbita de crisis epilépticas, alteración en marcadores paraclínicos con presencia de pleocitosis o marcadores en neuroimagen sugestivos de encefalitis. Cuando estos criterios se conjuntan, la sospecha de este trastorno es alta y se deben buscar los diferentes autoanticuerpos que pueden ser responsables de la encefalitis (Graus et al., 2016).

Anti-NMDAR

En 2007 aparece la descripción de 12 pacientes con alteraciones psiquiátricas de aparición súbita, crisis epilépticas, discinesia, disautonomías y alteraciones en el estado de alerta en quienes se encontró la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en relación con teratoma de ovario (Dalmau et al., 2007). A partir de este momento se identifica a este autoanticuerpo como un posible desencadenante de encefalitis autoinmune y actualmente es considerado el más frecuentemente detectado. Este anticuerpo asocia al reconocimiento de IgG anti la subunidad GluN1 del receptor de NMDA en el tejido encefálico (De Montmollin et al., 2017; Lejuste et al., 2016).

La edad de presentación clínica promedio en adultos de esta entidad clínica ronda los 21 años y las características clínicas más frecuentes que se han descrito consisten de una

fase prodrómica con presencia de síntomas catarrales con cefalea, fiebre, síntomas respiratorios de vías altas o diarrea, posteriormente presentando síntomas relacionados a enfermedades psiquiátricas como ansiedad, insomnio, hipersexualidad, con alteraciones en los dominios cognitivos, presencia de síntomas psicóticos o alteraciones en el lenguaje y posteriormente presentando crisis epilépticas, movimientos anormales y disautonomías (Newman et al., 2016).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La descripción de los fenómenos psiquiátricos en la encefalitis anti-NMAR es limitada y suele estar enfocada a los mecanismos de aparición de síntomas psicóticos (Endres et al., 2020; Kayser & Dalmau, 2016; Pollak et al., 2014). Sin embargo, la descripción de otros fenómenos psiquiátricos además de la aparición de un síndrome psicóticos es frecuente (Sarkis et al., 2019) e incluso existe evidencia de detección de anticuerpos anti-NMDAR en pacientes cuyo diagnóstico inicial fue el de un trastorno del estado de ánimo (Kawai et al., 2019).

Sin embargo, el tratamiento de ambas nosologías es distinto y el retraso del tratamiento oportuno de la encefalitis anti-NMDAR presenta un impacto desfavorable a la funcionalidad del paciente (Balu et al., 2019). La respuesta a las maniobras terapéuticas clásicamente se reporta favorecedora (Titulaer, Mccracken, Gabilondo, et al., 2013) con hasta el 53% de los pacientes presentando mejoría a las 4 semanas con la primera maniobra clínica (bolos de corticoesteroides, plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa) y 48% requiriendo una segunda línea de tratamiento con aplicación de rituximab o ciclofosfamida.

De forma general, el glutamato se encarga de la regulación excitatoria del sistema nervioso central. Los receptores de NMDA son activados a través de la detección de glutamato en el espacio sináptico y despolarizan a las neuronas postsinápticas (Traynelis et al., 2014) a través de canales de calcio modificando con el tiempo la estructura sináptica (Hansen et al., 2018). A partir de la descripción de los antidepresivos de acción rápida que actúan en los receptores NMDA (Berman et al., 2000) se ha incrementado el interés del papel que desempeña el glutamato en los trastornos depresivos (Abdallah et al., 2018; Duman et al., 2019; Hashimoto et al., 2007; Sanacora et al., 2012) y los efectos de la estructura sináptica de los pacientes con estas características (Abdallah et al., 2018; Duman et al., 2019).

Por lo tanto, surge la interrogante ¿Existen diferencias clínicas entre la presentación de pacientes con Encefalitis anti-NMDAR que además manifiestan síntomas depresivos? La cual se intentará resolver durante la realización de este trabajo.

HIPOTESIS

La hipótesis de trabajo propuesta para este proyecto de investigación consiste en la siguiente formulación, los pacientes con encefalitis autoinmune que presentan depresión psicótica en el transcurso de la patología poseen características clínicas específicas en comparación con los aquellos que no presentan depresión psicótica.

La hipótesis nula propone los pacientes con encefalitis autoinmune que presentan depresión psicótica en el transcurso de la patología poseen características clínicas específicas en comparación con los aquellos que no presentan depresión psicótica.

Y la hipótesis alterna propone que Los pacientes con encefalitis autoinmune que presentan depresión psicótica en el transcurso de la patología poseen características clínicas inespecíficas en comparación con los aquellos que no presentan depresión psicótica.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto de investigación consiste en describir las características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune que presentaron depresión psicótica durante el transcurso de la patología. Los objetivos secundarios de este trabajo consisten en:

- Describir las características sociodemográficas en el grupo de estudio.
- Identificar la prevalencia de trastornos del estado de ánimo como parte de las manifestaciones psiquiátricas en el contexto de un episodio agudo de encefalitis anti-NMDA en la población atendida en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

JUSTIFICACIÓN

El propósito del presente trabajo consiste en describir las características fenomenológicas presentes en aquellos pacientes que presentan un síndrome depresivo en el contexto de un episodio agudo de encefalitis anti-NMDAR. A pesar de que la identificación de síntomas psiquiátricos en esta patología se describe con frecuencia, en nuestra revisión, la información tiende a ser escueta y agrupar a todos los fenómenos en la categoría de alteraciones psiquiátricas o neuropsiquiátricas. La obtención de semiología descriptiva de las alteraciones del estado mental normalmente se obtiene a través de reportes o series de casos (Restrepo-Martinez et al., 2019; Wang et al., 2020).

En contraste, la descripción de los síntomas que competen al campo clínico de la neurología como trastornos del movimiento, crisis convulsivas, alteraciones del estado de alertamiento... tienden a ser descritas a detalle en los estudios. La discordancia entre la disponibilidad de información desafortunadamente puede impactar en el desenlace funcional si se retrasa el diagnóstico (Balu et al., 2019).

El equipo de Dalmau et. al (2008), reportó que hasta el 77% de los pacientes son evaluados en primera instancia por un psiquiatra y 23% por un neurólogo. Esto debido a que comúnmente esta población debuta con síntomas psiquiátricos. En un estudio que describió la secuencia temporal de las manifestaciones clínicas en pacientes con encefalitis anti-NMDAR y síntomas psicóticos (Gurrera, 2019) se concluyó que las manifestaciones psiquiátricas, cuando están presentes se presentan mucho más temprano que las neurológicas.

En otro estudio retrospectivo realizado con 111 pacientes adultos, se encontró que 59% (N=65) debutaron con síntomas psiquiátricos y 41% (N=45) fueron ingresados de primera instancia en una unidad psiquiátrica. De estos 45 pacientes en la valoración inicial solamente el 53% presentó datos neurológicos evidentes y 38% los desarrollaron posterior a su ingreso (Lejuste et al., 2016).

Debido a la alta frecuencia con la que el médico psiquiatra se enfrenta con este diagnóstico diferencial, se considera necesario el presentar información de las

características de presentación de esta patología especialmente considerando las particularidades sociodemográficas de presentación de trastornos del estado de ánimo en la población mexicana.

La realización de este estudio mantendrá el rigor científico utilizando las guías internacionales para estudios observacionales STROBE para asegurar la calidad de la información obtenida.

METODOLOGÍA

Se propone realizar un estudio observacional retrospectivo y descriptivo para el análisis de los datos recabados de pacientes mayores de 16 años, de nacionalidad mexicana, con sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune hospitalizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en el período que comprende de 2016 a 2021. La población elegible para este proyecto consiste en todos los pacientes ingresados a hospitalización en las áreas de neurología o psiquiatría con sospecha de encefalitis autoinmune anti-NMDAR probable, de los cuales se seleccionará a aquellos que resulten con una confirmación serológica del diagnóstico.

Debido a la naturaleza del estudio se reclutarán a los pacientes por medio de muestras no probabilísticas de casos consecutivos, habiendo sido reclutados 170 pacientes.

Los criterios de inclusión seleccionados para la población son los siguientes:

- 1) Se reclutaron hombres y mujeres de 16 años en adelante ingresados en la unidad de neurología o psiquiatría del INNN con diagnóstico de encefalitis autoinmune posible según los siguientes criterios propuestos por Graus et al.:
 - a) Inicio subagudo (con progresión rápida en menos de 3 meses) de alteraciones en la memoria de trabajo, alteración en el estado de despierto o síntomas psiquiátricos.
 - b) Al menos uno de los siguientes:
 - i) Datos nuevos de focalización en la exploración del sistema nervioso central
 - ii) Crisis convulsivas no explicables por la presencia previa de una causa conocida
 - iii) Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis.
 - iv) Resonancia magnética con hallazgos sugerentes de encefalitis
 - c) Exclusión de otras enfermedades que expliquen el cuadro clínico.
- 2) Detección de anticuerpos anti-NMDAR en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o suero a través del método de inmunofluorescencia indirecta.

- 3) Presencia de síntomas psicóticos.

- 4) Existencia de expediente clínico físico o electrónico disponible para consulta con registro adecuado y legible de la información del paciente con registro de la anamnesis y paraclínicos realizados al paciente en el abordaje diagnóstico, tratamiento y desenlace clínico.

Como criterio de exclusión se consignó la falta de evidencia confirmatoria de anticuerpos Anti-NMDAR detectables en muestra serológica y/o en líquido cefalorraquídeo. Como criterios de eliminación se determinaron los siguientes:

- 1) Pacientes cuya conclusión diagnóstica determine una etiología que excluya a la encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

- 2) Pacientes que solicitaron alta voluntaria previo a la conclusión del abordaje diagnóstico.

- 3) Pacientes mexicanos cuyo abordaje sea realizado a través de servicios de consulta ambulatoria.

Las variables de estudio que se seleccionaron para el análisis de la información de este proyecto fueron en las siguientes:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Factores demográficos				
Edad	El número, medido en años de supervivencia	Cantidad de años vividos	Cuantitativa discreta	Información sociodemográfica de cada participante

Sexo	Descripción de características físicas genitourinarias que diferencian entre hombre y mujer a un individuo	Sexo asignado al nacimiento	Cualitativa nominal	Información sociodemográfica de cada participante
Escolaridad	Número de años en sistema escolarizado en medio público o privado que conllevan a un reconocimiento o certificación por parte de una institución registrada en la SEP del Estado Mexicano	Número de años cursados en una escuela	Cuantitativa discreta	Información sociodemográfica de cada participante
Presentación clínica				
Criterios de Grauss para encefalitis anti-NMDAR 1. Probable 2. Posible	Cumplimiento de los criterios propuestos por Grauss et al. en 2016 para la clasificación de encefalitis anti-NMDA posible, probable o definitiva según corresponda.	Cumplimiento de los criterios.	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Episodio depresivo 1. Labilidad emocional 2. Irritabilidad 3. Alteraciones en apetito 4. Anhedonia 5. Alteraciones en el sueño (insomnio) 6. Pérdida de peso	Presencia de un episodio de al menos dos semanas de estado de ánimo caracterizado por tristeza o irritabilidad junto con la presencia de ≥ 5 de los siguientes síntomas, disminución significativa del interés en casi todas las actividades y/o de las sensaciones placenteras relacionadas con ellas; apetito aumentado o disminuido, o pérdida importante (no relacionada con la dieta) o incremento en el peso corporal; insomnio o hipersomnia; agitación o inhibición psicomotora; sensación de fatiga o pérdida de energía; sentimiento de minusvalía o sentimiento de culpa infundado; disminución en la destreza cognitiva, dificultades en la atención o en la toma de decisiones; pensamientos recurrentes de muerte (no solo temores a la muerte) o pensamientos suicidas recurrentes sin un plan determinado, intentos de suicidio o un plan suicida.	Presencia de síntomas de depresión o manía según DSM V	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Episodio psicótico afectivo 1. Delirio a. Paranoide b. Grandeza c. Nihilista d. Celotípico e. Mala identificación 2. Alucinaciones a. Auditivas b. Visuales	Presencia de un episodio de delirio, conducta desorganizada o alteraciones sensoriales en el contexto de un episodio depresivo o maniaco precedente a los síntomas	Presencia de episodio psicótico afectivo del DSM V	Cualitativa nominal	Reporte clínico: presente/ausente
Síntomas de ansiedad	Presencia de síntomas de ansiedad que califiquen, según criterios de DSM V	Presencia de síntomas de ansiedad según DSM V	Cualitativa	Reporte clínico: presente/ausente
Autolesionismo	Presencia de conducta autolesiva	Presencia de conducta autolesiva en el marco temporal del evento clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente

Ideación suicida	Presencia de ideas referentes a desear, idear o planear cometer un acto suicida	Presencia de ideas referentes a el suicidio en el marco temporal del evento clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Intento suicida	Realización de alguna acción cuya finalidad sea el terminar con la vida propia	Presencia de acciones referentes a el suicidio en el marco temporal del evento clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Agitación psicomotora	Presencia de actividad motriz incrementada en ausencia de propósito específico.	Presencia de incremento en la actividad motriz observable.	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Delirium 1. Hiperactivo 2. Hipoactivo 3. Mixto	Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención. Cambio en las funciones cognitivas o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo. La alteración se presenta en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día. Demostración a través de la historia, de la exploración física y anamnésica que la alteración es un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.	Cumplimiento de los parámetros clínicos diagnósticos del DSM-V	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Catatonía Maligna	Síndrome de desorganización conductual caracterizado por anomalías motoras, que se presentan en asociación con alteraciones en la conciencia, el afecto y el pensamiento.	Reporte mayor a 3 puntos de la escala de Bush y Francis	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte clínico: presente/ausente
Estudios paraclínicos				
Citología de Líquido cefalorraquídeo 1. Pleocitosis	Análisis de las características de composición celular en una muestra aleatoria de líquido cefalorraquídeo.	Cuantificación de la composición celular en una muestra de LCR del paciente. Se considera pleocitosis por encima de 5 células.	Cuantitativa discreta	Reporte de estudio por expertos (Características categóricas)
Citoquímico de Líquido cefalorraquídeo 1. Hiperproteinorraquia	Análisis de las características quimiofísicas de la composición del líquido cefalorraquídeo en una muestra aleatoria.	Cuantificación de las proteínas encontradas en una muestra de LCR. Hiperproteinorraquia por encima de 40mg/dL	Cuantitativo continuo	Reporte de estudio por expertos (Características categóricas)
PET CT: metabolismo sectorial: Frontal, temporal, parietal, occipital, cerebelar, núcleos de la base.	Estudio imagenológico del metabolismo del tejido encefálico con FDG	Medición metabólica de la glucosa en el tejido encefálico.	Cualitativa nominal	Reporte de estudio por expertos (Características categóricas)

<p>Electroencefalograma (EEG)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad lenta difusa 2. Actividad lenta focal 3. Actividad epileptiforme 4. Patrón delta brush 	<p>Estudio neurofisiológico de la actividad eléctrica cortical.</p>	<p>Análisis de la actividad eléctrica cortical.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Reporte de estudio por expertos (Características categóricas)</p>
--	---	---	----------------------------	--

PLAN ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas, se calcularán las proporciones, frecuencias y porcentajes. El análisis de las variables numéricas se hará a través del cálculo de las medidas de tendencia central y de dispersión. Para la presentación de los datos, se utilizarán recursos visuales como gráficos y tablas de forma tal que se facilite la comprensión de la información.

Para el análisis de datos analíticos se realizará una comparación de grupos mediante chi cuadrada o test exacto de Fisher según sea conveniente. Se tomarán como datos con significancia estadística aquellos que resulten en una $p > 0.05$. Se utilizará paquetería proporcionada por el programa de IBM SPSS Statistics Visor en su versión 26 en un ordenador personal sin acceso a terceros de la base de datos asegurando la confidencialidad de estos.

La recolección de datos se realizará a través de consultas al expediente clínico y electrónico, así como entrevista clínica e información registrada en los sistemas de archivo de resultados de pruebas de laboratorio y gabinete. Los datos recolectados no contendrán identificadores de los participantes del estudio como nombre o número de registro. No se pretende que el estudio presente eventos adversos para los participantes ya que la obtención de datos será mediante información ya existente en el expediente clínico, laboratorial e imagenológico de los participantes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza retrospectiva de este proyecto, donde se evalúan estudios realizados como parte del abordaje diagnóstico del paciente, sin requerir de intervenciones adicionales que representa un riesgo mínimo para la población estudiada por lo que se pretende que se respete en todo momento los principios de autonomía, justicia y beneficencia.

El protocolo de este trabajo de forma regulatoria local se someterá a revisión por el departamento de bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en conjunto con el Departamento de Investigación Clínica. Se trabajará respetando, en el marco internacional, los acuerdos elaborados en la convención Helsinki en 1964, revisados en Fortaleza, Brasil en el 2013.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero

El presente estudio no requiere de apoyo financiero para su realización.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Elección del tema	Enero-Febrero 2021					
Búsqueda y selección de bibliografía	Enero-Febrero 2021					
Elaboración de protocolo		Febrero-Agosto 2021				
Revisión y aprobación de protocolo		Agosto - Septiembre 2021				
Recolección de datos		Enero 2020 - Agosto 2021				
Concentración de datos y análisis inicial de la información			Septiembre 2021			
Análisis estadístico				Octubre 2021		
Elaboración de manuscrito					Febrero-October 2021	
Divulgación científica						Diciembre 2021

RESULTADOS

Durante el período de evaluación se registraron un total de 170 pacientes que cumplieron con los criterios de cuadro clínico sugestivo de encefalitis autoinmune con presencia de síntomas psicóticos. 107 (63%) de los pacientes cumplieron criterios de inclusión y 63 pacientes (37%) fueron excluidos ya que no fue posible detectar a través del método de inmunofluorescencia la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en LCR o suero.

De los 107 pacientes que fueron incluidos, 14 (13%) cumplieron con los criterios de trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. 93 (87%) no presentaron síntomas de depresión.

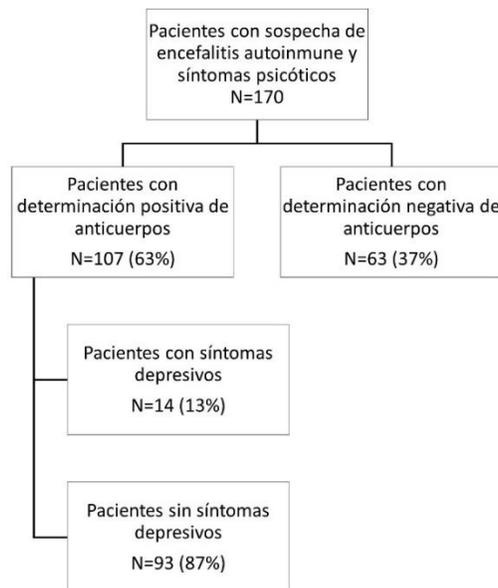


Ilustración 1

DESCRIPCIÓN FENOMENOLÓGICA

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

De la muestra que cumplió con los criterios de encefalitis autoinmune posible, con episodio depresivo y síntomas psicóticos, se observó que la frecuencia en el sexo femenino fue mayor (64.3%) que en el sexo masculino (35.7%). La edad media de este grupo fue de

32 años con una desviación estándar de 11.14 años, formando parte de este grupo el paciente más joven con 16 años y el mayor con 55 años.

Tabla 1

FACTORES DEMOGRAFICOS				
SEXO				EDAD
MASCULINO		FEMENINO		
5	35.7%	9	64.3%	32

Población total sexo femenino, masculino y edad promedio.

INICIO DE CUADRO CLÍNICO

En el 64.3% (N=9) de los pacientes se pudo identificar una fase prodrómica similar a la reportada en pacientes sin presencia de depresión ni psicosis. La queja más frecuente fue la presencia de cefalea, reportada en el 50% de los casos. La aparición de otros síntomas prodrómicos como fiebre, síndrome catarral o síndrome gastroenterológico fue de forma descendente la frecuencia de aparición. Del total de la población sólo 21.4% reportó la presencia de fiebre. La presencia de síntomas catarrales o gastroenterológicos previos al inicio de la fase aguda fue poco común, siendo reportado cada uno sólo por el 7.1% (N=1) de la muestra.

Tabla 2

FASE PRODRÓMICA			
AUSENTE	5	35.7%	
PRESENTE	9	64.3%	

Reeporte de la frecuencia de síntomas prodromicos encontrados.

Tabla 3

SINTOMAS PRODROMICOS			
CEFALEA	AUSENTE	7	50.0%
	PRESENTE	7	50.0%
FIEBRE	AUSENTE	11	78.6%
	PRESENTE	3	21.4%
SINDROME GRIPAL	AUSENTE	13	92.9%
	PRESENTE	1	7.1%
SINDROME	AUSENTE	13	92.9%
GASTROENTERAL	PRESENTE	1	7.1%

Reporte de la frecuencia de síntomas prodromicos encontrados.

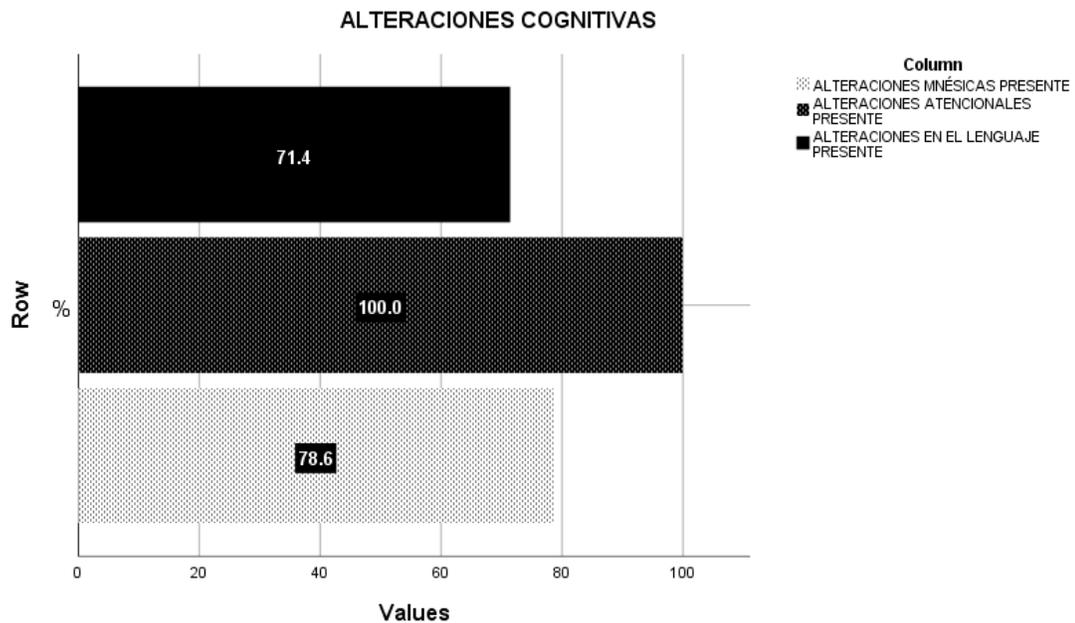
COGNICIÓN

El 78.6% de los pacientes reportó como síntoma inicial un síntoma psiquiátrico o cognitivo. Dentro de los síntomas cognitivos, la presencia de alteraciones atencionales fue la más frecuente, presentándose en el 100% (N=14) de la población. El segundo dominio cognitivo más frecuentemente afectado fue el mnésico, con detección de fallas en el 78.6% (N=11) de los pacientes. En el lenguaje, 71.4% de los pacientes fueron evaluados con alguna alteración. Otras alteraciones registradas consistieron en la presencia de apraxia en un 14% (N=2) y agrafia en 7% (N=1). Ninguno de los pacientes en este grupo poblacional presentó alexia.

Tabla 4

ALTERACIONES COGNITIVAS			
		N	%
ALTERACIONES MNÉSICAS	AUSENTE	3	21.4%
	PRESENTE	11	78.6%
ALTERACIONES ATENCIONALES	AUSENTE	0	0.0%
	PRESENTE	14	100.0%
ALTERACIONES EN EL LENGUAJE	AUSENTE	4	28.6%
	PRESENTE	10	71.4%

Reporte de alteraciones cognitivas en pacientes con síntomas depresivos y encefalitis anti-NMDAr con detección de anticuerpos en suero y/o LCR



Gráfica 1

SÍNDROME DEPRESIVO

De las alteraciones en el estado de ánimo, durante el cuadro agudo, se encontró, en orden de frecuencia, ánimo triste en el 100% (N=14), irritabilidad y agitación psicomotriz en 78.6% (N=11), síntomas ansiosos en 71.4% (N=10) y anhedonia en el 28.6% (N=4) de los pacientes.

Respecto a las alteraciones neurobiológicas en un síndrome depresivo, 92.9% (N=13) de los pacientes reportaron alteraciones en el ciclo de sueño vigilia, específicamente insomnio. El 71.4% (N=10) reportó alteraciones en el apetito. El 14.3% (N=2) de los pacientes presentó pérdida de peso de más de 2 kilos durante el evento clínico.

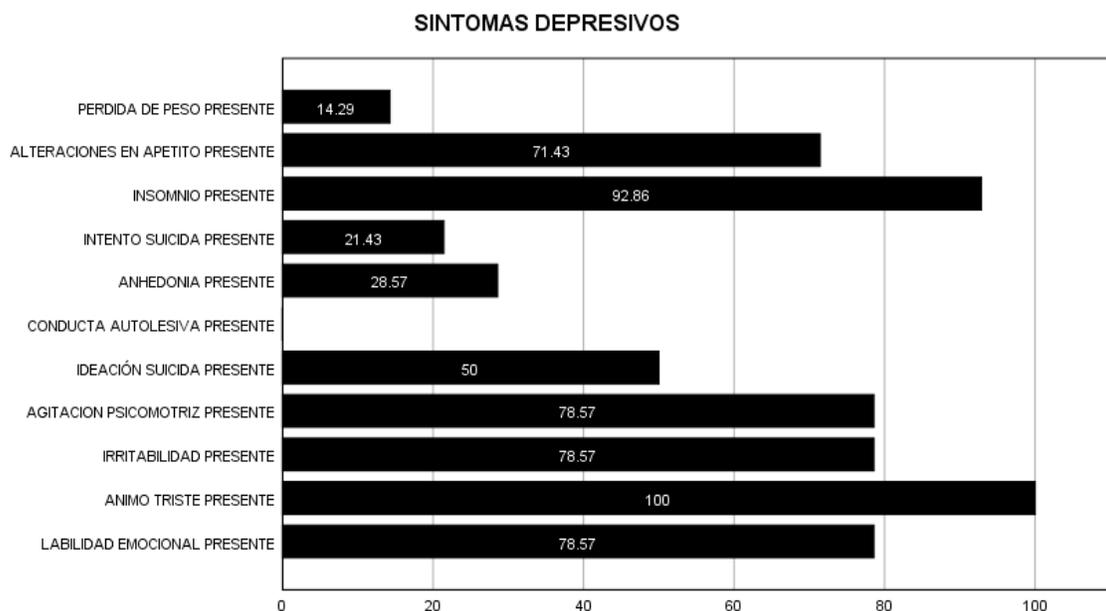
50% de los pacientes presentaron ideación suicida y el 21.4% de los pacientes presentó un intento suicida durante el curso clínico.

Tabla 5

SINTOMAS DEPRESIVOS

		N	%
LABILIDAD EMOCIONAL	AUSENTE	3	21.4%
	PRESENTE	11	78.6%
IRRITABILIDAD	AUSENTE	3	21.4%
	PRESENTE	11	78.6%
AGITACION PSICOMOTRIZ	AUSENTE	3	21.4%
	PRESENTE	11	78.6%
IDEACIÓN SUICIDA	AUSENTE	7	50.0%
	PRESENTE	7	50.0%
INTENTO SUICIDA	AUSENTE	11	78.6%
	PRESENTE	3	21.4%
ANHEDONIA	AUSENTE	10	71.4%
	PRESENTE	4	28.6%
INSOMNIO	AUSENTE	1	7.1%
	PRESENTE	13	92.9%
ALTERACIONES EN APETITO	AUSENTE	4	28.6%
	PRESENTE	10	71.4%
PERDIDA DE PESO	AUSENTE	12	85.7%
	PRESENTE	2	14.3%

Frecuencia de aparición de los síntomas de un episodio depresivo en pacientes con encefalitis Anti-NMDAr con detección de anticuerpos por suero y/o LCR



Gráfica 2

SÍNDROME PSICÓTICO

El fenómeno psicótico más frecuente en la población estudiada fue la presencia de ideas delirantes, presente en 85.7% (N=12) de la muestra. El contenido temático más comúnmente encontrado fue el paranoide, en el 66.7% (N=8). Otros contenidos temáticos incluyeron los de grandiosidad 58.3% (N=7), nihilistas, en el 33.3% (N=4) y los celotípicos, en el 21.4% (N=3). Otros contenidos temáticos como fenómenos de mala identificación no fueron reportados en esta muestra.

La presencia de alucinaciones, en cualquier modalidad sensorial, se encontró en 78.6% (N=11) de los pacientes. De los pacientes con presencia de alucinaciones, la vía de manifestación de estos síntomas psicóticos más común fue a través de la modalidad sensorial auditiva presente en el 81.8% (N=10) de los pacientes, mientras que las visuales estuvieron presentes en el 72.7% (N=8).

El 71.4% (N=10) de los pacientes presentó, al inicio del cuadro clínico un síndrome catatónico. 50% de los pacientes que lo presentaron, posteriormente evolucionaron a una catatonia maligna.

Tabla 6

FENÓMENOS PSICÓTICOS			
		N	%
IDEAS DELIRANTES	PRESENTE	12	85.7%
	AUSENTE	2	14.3%
ALTERACIONES SENSOPERCEPTUALES	PRESENTE	11	78.6%
	AUSENTE	3	21.4%
ALTERACIONES CONDUCTUALES (CATATONIA)	PRESENTE	10	71.4%
	AUSENTE	4	28.6%

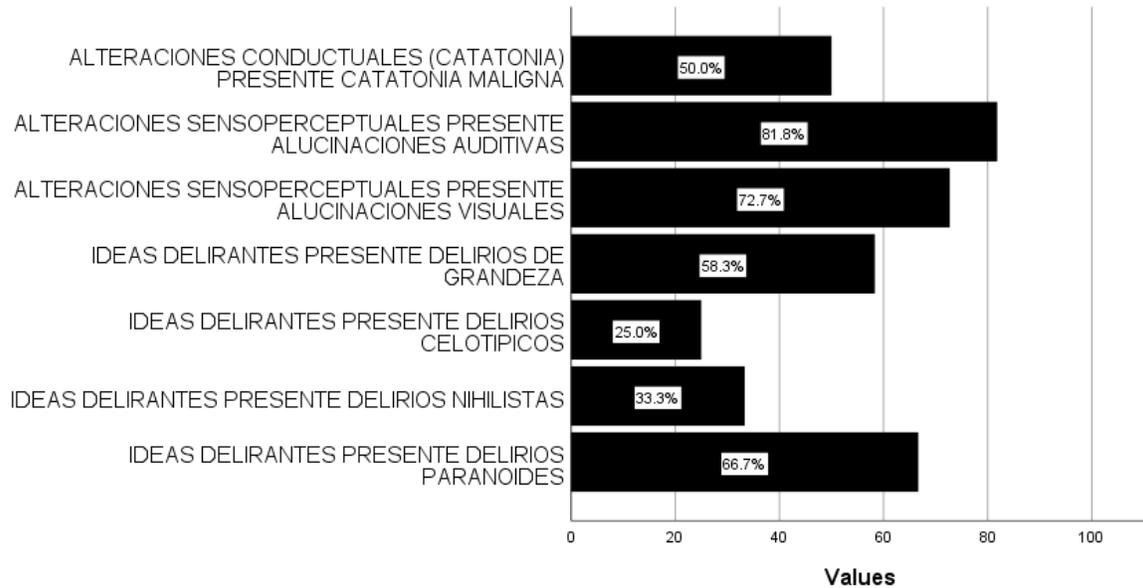
Manifestación de fenómenos psicóticos en los pacientes con episodio depresivo y encefalitis Anti-NMDAr corroborada por detección de anticuerpos en suero y/o LCR

Tabla 7

SÍNDROME PSICÓTICO						
			AUSENTE		PRESENTE	
			N	%	N	%
IDEAS DELIRANTES	PRESENTE	DELIRIOS PARANOIDES	4	33.3%	8	66.7%
		DELIRIOS NIHILISTAS	8	66.7%	4	33.3%
		DELIRIOS CELOTÍPICOS	9	75.0%	3	25.0%
		DELIRIOS DE GRANDEZA	5	41.7%	7	58.3%
		ALTERACIONES SENSOPERCEPTUALES	PRESENTE	ALUCINACION ES VISUALES	3	27.3%
		ALUCINACION ES AUDITIVAS	2	18.2%	9	81.8%
ALTERACIONES CONDUCTUALES (CATATONIA)	PRESENTE	CATATONIA MALIGNA	5	50.0%	5	50.0%

Proporción de la manifestación de fenómenos psicóticos en los pacientes con episodio depresivo y encefalitis Anti-NMDAr corroborada por detección de anticuerpos en suero y/o LCR

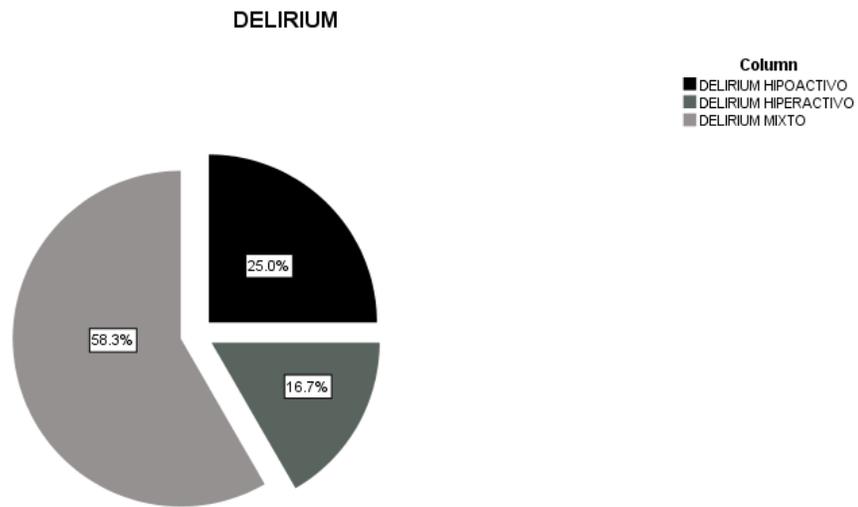
SÍNDROME PSICÓTICO PRESENTE %



Gráfica 3

ESTADO CONFUSIONAL

Los pacientes con presencia de síntomas depresivos desarrollaron un estado confusional en el 78.6% (N=11) de las veces. De estos, el 25% (N=3) presentó un cuadro clínico compatible con delirium hipoactivo. El 16.7% (N=2) presentó un cuadro de delirium hiperactivo. Finalmente, la mayoría de la muestra, el 58.3% (N=7), clínicamente presentó manifestaciones mixtas durante el cuadro confusional.



Expresión clínica del delirium en el paciente con síntomas depresivos y encefalitis anti-NMDAr

Gráfica 4

PARACLÍNICOS

LCR

De los 107 pacientes con corroboración serológica de anticuerpos anti-NMDAr, al momento de la realización de la punción lumbar 58.9% (N=63) presentó algún tipo de anomalía en el análisis citológico o citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). De éstos, aquellos que presentaron, además un episodio depresivo (N=14) correspondieron al 6.5% (N=7) del total de la muestra. Restringiendo el análisis a la población con episodio depresivo, el 50% (N=7) presentó anomalías en el LCR. Comparando los subgrupos de pacientes con síndrome depresivo y anomalías en el LCR, de aquellos que tienen anomalías (N=63) el 11.1% (N=7) de los pacientes presentaron síntomas de un trastorno depresivo, mientras que la proporción fue ligeramente mayor (16.3%, N=7) para los pacientes que manifestaron síntomas depresivos sin la presencia de anomalías en el LCR. La diferencia, sin embargo, no presentó diferencia estadística ($p=0.595$).

EEG ANORMAL

Se realizó con fines de apoyo diagnóstico el estudio electroencefalográfico de los pacientes con sospecha de encefalitis inmunomediada. Se obtuvieron los resultados de 106 pacientes. En la población total, el 85.8% (N=91) presentó un reporte anormal. De los pacientes con síndrome depresivo (N=14) la totalidad de los casos presentaron un reporte anormal lo que correspondió al 12.3% del total de reportes anormales de EEG. El grupo control reportó un EEG anormal en el 83.9% (N=78).

DISFUNCIÓN GENERALIZADA

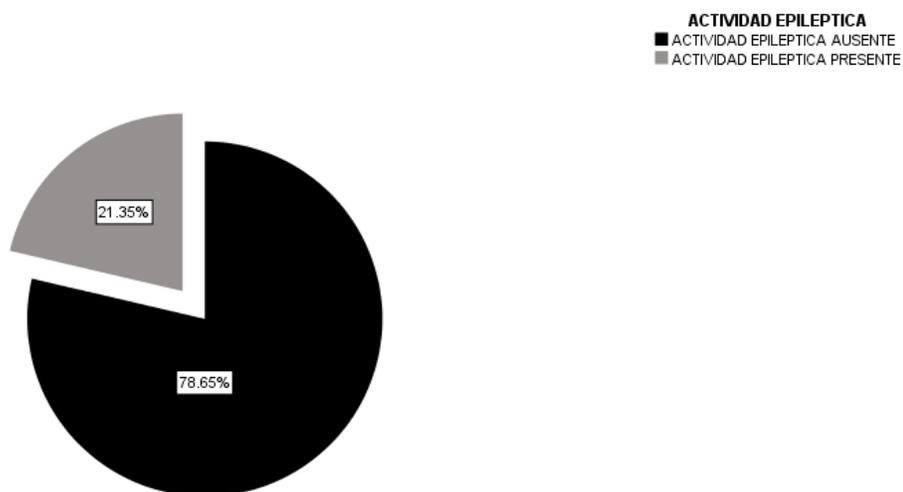
La anormalidad más frecuentemente detectada corresponde a la presencia de disfunción generalizada presente en el 70.8% (N=75) del total de la población evaluada. De los pacientes con EEG anormal (N=91), la proporción que esto representa es del 84.3% (N=75).

De los pacientes con depresión, el 92.3% (N=12) tuvieron reporte de disfunción generalizada mientras que, en el grupo de pacientes sin depresión (N=93), recibieron el mismo diagnóstico en el 67.7% (N=63) de los eventos. La diferencia entre los dos grupos fue analizada a través test exacto de Fisher el cual resultó no ser estadísticamente significativo ($p=0.102$).

ACTIVIDAD EPILÉPTICA

La presencia de elementos de actividad eléctrica estuvo presente en el 17.9% (N=19) de la población. La proporción de la frecuencia de aparición de estos elementos en pacientes con EEG anormal fue de 21.3% del total. Los pacientes con depresión no presentaron actividad epiléptica. La diferencia entre los grupos no resultó ser estadísticamente significativa a través del test exacto de Fisher ($p=0.119$).

ACTIVIDAD EPILÉPTICA EN EEG ANORMAL



Gráfica 5

DELTA BRUSH EXTREMO

La presencia de elementos como delta brush extremo fue reportado solamente en el 14.6% (N=13) de los pacientes totales. La distribución de estos hallazgos se concentró en el grupo de pacientes sin trastorno depresivo (N=93) concentrándose en esta población el 92.3% de los casos (N=12) y el 7.7% (N=1) en los pacientes con depresión. No se encontró significancia estadística a la medición ($p=0.122$)

ACTIVIDAD DELTA BRUSH EXTREME



Reporte de EEG con presencia de Delta Brush en pacientes con y sin síntomas depresivos en encefalitis autoinmune anti-NMDAr con detección de anticuerpos por serología o LCR.

Gráfica 6

PET

En estudio de imagen, de la muestra total, el 98.1% (N=104) de los pacientes presentaron un reporte metabólico anormal. De éstos, el total de la muestra de pacientes con encefalitis anti-NMDAR y síntomas depresivos presentaron anomalías. La proporción para los pacientes sin síntomas depresivos fue de 97.8% (N=91). Conductas autolesivas 3.6% N=20; nosotros 0, pero intento suicida en 21.4% (N=3). Catatonia 42% (N=157), nosotros 71.4% (N=10). Depresión en 30% (N=164), nosotros 13% (N=14).

DISCUSIÓN RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

La distribución predominantemente femenina encontrada en nuestro análisis concuerda con lo descrito en la literatura. La edad promedio encontrada en la muestra fue de 32 años. Esta cifra se encuentra por arriba del promedio reportado en otras series de caso donde se estima cercano a los 23 años (Dalmau et al., 2008) o a revisiones (Kayser & Dalmau, 2016; Sarkis et al., 2019) donde la edad promedio suele ser menor. Uno de los motivos por los que la edad promedio puede ser menor en las revisiones se podría atribuir a la inclusión de población pediátrica la cual no fue incluida en este trabajo.

Sin embargo, los datos reportados por series de caso restringidos al estudio de población adulta (Ariño et al., 2020) e incluso en poblaciones mexicanas (Restrepo-Martinez et al., 2019) sigue manteniéndose cercano a los 24 años. Esto sugeriría, entonces, que los síntomas depresivos en la encefalitis NMDAR se presentan con mayor frecuencia en edades mayores.

El estudio de poblaciones en cuya edad de inicio es tardío (>45 años) (Nissen et al., 2021; Titulaer, McCracken, Rosenfeld, et al., 2013) se distinguen características clínicas específicas con factores pronósticos que predicen un curso menos favorable que los pacientes jóvenes. Aunque esta población no se podría clasificar dentro de este grupo, es interesante identificar que una edad mayor se relaciona con un peor desenlace clínico.

CUADRO CLÍNICO

El inicio del cuadro clínico en estos pacientes en el 78.9% de la muestra, la primera manifestación observada fue de naturaleza psiquiátrica. Esto coincide con lo descrito en

revisiones similares (Dalmau et al., 2008; Sarkis et al., 2019) donde se reporta alrededor del 77%.

El síntoma más frecuente, excluyendo al ánimo triste por ser parte de los criterios de inclusión, fue la presencia de alteraciones atencionales las cuales fueron manifestadas en el 100% (N=14) de los pacientes. La descripción de alteraciones atencionales (Finke et al., 2012) es reconocido como uno de los cambios cognitivos esperados tanto en pacientes con trastorno depresivo como encefalitis anti-NMDAR. La regulación atencional gruesa (Filley, 2002) se atribuye a la capacidad filtrado de estímulos y se relaciona al tálamo y a los lóbulos frontales, especialmente la corteza prefrontal.

El mecanismo fisiológico molecular observado in vitro de cultivos celulares frente la presencia de anticuerpos IgG anti-NMDAR (Hughes et al., 2010) consistió en una internalización reversible de receptores NMDA. Esta internalización fue dependiente de la concentración de anticuerpos presentados a la célula.

La disminución de los receptores resulta en una reducción de la plasticidad sináptica y disminución de la densidad de la sinapsis inhibitoria (Moscatto et al., 2014) especialmente observable en neuronas hipocámpales por la alta expresión de receptores que poseen. La disminución de la densidad sináptica no fue encontrada en las vías excitatorias (Hughes et al., 2010) lo que, en conjunto con la evidencia de hipofunción GABAérgica (Traynelis et al., 2014) puede sugerir un estado de excitabilidad (Kayser & Dalmau, 2016) con una consecuente alteración de la capacidad de filtrado (Farber, 2003) de las señales excitatorias/inhedorias corticales (Hughes et al., 2010).

La formación de un microambiente similar en la corteza prefrontal es descrito también trastorno depresivo. La teoría glutamatérgica describe un aumento de este neurotransmisor en el espacio perisináptico (Hashimoto et al., 2007; Sanacora et al., 2012) especialmente en relación con las respuestas fisiológicas al estrés (Duman et al., 2019; Sanacora et al., 2012). Los modelos de estrés agudo han demostrado el aumento transitorio de glutamato extracelular (Moghaddam, 1993) que de forma inicial aumenta los receptores NMDA en la corteza prefrontal, pero que con la cronicidad del factor estresor se mantienen

los niveles elevados de glutamato extracelular con una disminución de los receptores NMDA (Abdallah et al., 2018).

Estos cambios en la capacidad autorreguladora de las sinapsis se han evidenciado a nivel cortical y se ha asociado a su interpretación en los estudios neurofisiológicos como disfunción (Rosch et al., 2018). En la población de estudio, se observó una tendencia a encontrar el reporte de este patrón encefalográfico de forma frecuente, encontrándose en el 92.3% (N=12/13) en comparación con el 67.7% (N=63/92) de la población control y los reportes en revisiones (Al-Diwani et al., 2019) aunque esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.102$). La presencia de patrones anormales metabólicos por PET-FDG también fue elevada, presente en el 100% (N=14) de la muestra, aunque esto tampoco presentó una significancia estadística. Los patrones de alteración metabólica en este estudio nuclear son diversos, pero se suelen encontrar sitios de hiper e hipometabolismo en la corteza frontal en función de los mecanismos de excitación/inhibición ya mencionados (Wei et al., 2020).

El insomnio fue el segundo síntoma de aparición más frecuente en esta población, con una presencia en el 92.9% (N=13/14). El reporte de la aparición de este fenómeno en la población con encefalitis anti-NMDAR es frecuente (Dalmau et al., 2019; Gurrera, 2019), aunque generalmente los reportes se encuentran alrededor del 50%. Sin embargo, en un estudio de trastornos del sueño en esta población reportó una prevalencia del 89% (N=16/18) por lo que resulta un dato sobresaliente, pero no se puede establecer una asociación directa.

La presentación clínica de los pacientes con síntomas depresivos incluyó una proporción elevada de aparición de agitación psicomotriz, presente en el 76.8% (N=11/14). La descripción de este fenómeno suele ser englobado en categorías como alteraciones de la conducta, por lo que la información es limitada. Sin embargo, el reporte en la revisión realizada por Sarkis et. al (2019) establece una frecuencia del 59% (N=322) de la población estudiada e incluso es señalada como el síntoma con mayor incidencia en su análisis. Dado que la muestra poblacional es pequeña se debe tomar con precaución esta diferencia. Se

considera necesario ampliar la muestra para establecer una conclusión, sin embargo, pareciera que los pacientes con síntomas depresivos presentaran en una mayor proporción episodios de agitación psicomotriz.

Uno de los criterios de inclusión en este estudio fue la presencia de síntomas psicóticos, por lo que todos los pacientes presentaron alguna manifestación de estos fenómenos. El reporte de la aparición de estos síntomas es variado, pero se mantiene alrededor del 70% de los pacientes (Dalmau et al., 2008; Gibson et al., 2019; Sarkis et al., 2019). En comparación con el reporte presente en las revisiones (Sarkis et al., 2019) la detección de alteraciones sensoriales fue similar (77% vs 78.6%), sin embargo, la distribución de la modalidad sensitiva afectada si presentó diferencias. En la modalidad visual, se encontró un ligero aumento en la prevalencia en nuestra muestra (64% vs 72.7%), pero en la modalidad auditiva, la diferencia fue mayor encontrando en la literatura el reporte del 59% (N=47/80) y en nuestra población el 81.8% (N=9/14).

Otra diferencia encontrada fue el reporte de ideas delirantes, mientras la frecuencia de las alucinaciones suele ser mayor que la identificación de estos fenómenos (Al-Diwani et al., 2019; Gibson et al., 2019; Sarkis et al., 2019). El grupo de Sarkis et. al (2019) presentó un desglose de las frecuencias de los síntomas psicóticos donde reportó una expresión de estas ideas en el 32.9% (N=83) de los pacientes que presentaron síntomas psicóticos. En este estudio se encontró esto presente en el 85.7% (N=12/14) de los pacientes. La comparación del contenido temático, sin embargo, no presentó diferencias, siendo el más identificado los delirios de contenido paranoide.

El grueso de las diferencias encontradas entre las frecuencias publicadas por el grupo americano y este trabajo podrían ser atribuibles a las diferencias de tamaños de población y el criterio de inclusión de este estudio de síntomas psicóticos. Sin embargo, el análisis de las características psicóticas de la población presentados por Sarkis et. al también se restringieron exclusivamente a la población con diagnóstico de algún fenómeno psicótico. Por lo tanto, las diferencias encontradas en la identificación de ideas de

contenido delirante y la frecuencia de aparición de alucinaciones visuales podrían ser características de los pacientes con depresión.

La aparición de síntomas catatónicos en la población fue de 71.4% (N=10/14) lo cual resulta mayor a lo reportado en la literatura (Gurrera, 2019; Sarkis et al., 2019) donde se estima presente alrededor del 54%. El 50% (N=5) de los pacientes con depresión y catatonía evolucionaron a catatonía maligna. La frecuencia de síndrome confusional en esta muestra fue de 78.6%(N=11). En este artículo de catatonía en pacientes con encefalitis anti-NMDAR (Espinola-Nadurille et al., 2019) se describe una asociación entre la presencia de catatonía y síndrome confusional, especialmente con una presentación clínica mixta, la cual estuvo presente en 58.7% (N=7/13) de los casos.

CONCLUSIONES

La depresión y la encefalitis anti-NMDAR comparten mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de trastornos del estado de ánimo en pacientes con esta patología. Existe evidencia de alteraciones en la capacidad de regulación cortical, especialmente en zonas prefrontales que se relacionan a la expresión afectiva y a la presencia de alteraciones cognitivas.

Se ha propuesto en otros estudios que la observación de relaciones temporales en la manifestación de los síntomas psiquiátricos en pacientes con encefalitis anti-NMDA (Al-Diwani et al., 2019). En este estudio se observó que los pacientes que presentaron síntomas depresivos presentaron una edad media más tardía, mayor incidencia de alteraciones cognitivas, expresión atípica de fenómenos psicóticos, con mayor presencia de ideas delirantes. Además de esto, presentaron de forma frecuente síndrome confusional y catatonía, con una proporción elevada presentando catatonía maligna.

Aunque no es parte del objetivo de esta tesis el análisis de la titulación de anticuerpos en estos pacientes es interesante destacar que la concentración de anticuerpos en el LCR ha sido directamente relacionada a la cantidad de receptores NMDA

internalizados. Además, la observación de que los títulos de anticuerpos se correlacionan con la expresión clínica sintomática sugiere que la presencia de síntomas depresivos en el paciente con encefalitis anti-NMDAR pueda implicar una mayor concentración de estos anticuerpos en LCR, sin embargo, no hay evidencia actualmente de esta relación.

REFERENCIAS

- Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S., & Krystal, J. H. (2018). The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacology and Therapeutics*, *190*, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.010>
- Aguirre Baztán, Á. (2008). Antropología de la depresión. *Revista Mal Estar e Subjetividade*, *8*(3), 563–601. <https://doi.org/10.5020/23590777.8.3.563-601>
- Al-Diwani, A., Handel, A., Townsend, L., Pollak, T., Leite, M. I., Harrison, P. J., Lennox, B. R., Okai, D., Manohar, S. G., & Irani, S. R. (2019). The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet Psychiatry*, *6*(3), 235–246. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X)
- Allen, Frances; Brown, Richard, Kocsis, James; Mann, J. (1981). Psychotic Depression: A Separate Entity? *American Journal of Psychiatry*, June.
- Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *21*, 715–736. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>
- Ariño, H., Muñoz-Lopetegui, A., Martínez-Hernández, E., Armangue, T., Rosa-Justicia, M., Escudero, D., Matos, N., Graus, F., Sugranyes, G., Castro-Fornieles, J., Compte, A., Dalmau, J., & Santamaria, J. (2020). Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. In *Neurology* (Vol. 95, Issue 6). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009987>
- Balu, R., Mccracken, L., Lancaster, E., Graus, F., Dalmau, J., & Titulaer, M. J. (2019). A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, *92*(3), E244–E252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006783>
- Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 165, Issue 8, pp. 969–977). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721>
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, *47*(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression. *International Review of Psychiatry*, *8*(4), 373–378. <https://doi.org/10.3109/09540269609051552>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-

- NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology*, 18(11), 1045–1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti- N -methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*, 61(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- De Montmollin, E., Demeret, S., Brulé, N., Conrad, M., Dailler, F., Lerolle, N., Navellou, J. C., Schwebel, C., Alves, M., Cour, M., Engrand, N., Tonnelier, J. M., Maury, E., Ruckly, S., Picard, G., Rogemond, V., Magalhaes, É., Sharshar, T., Timsit, J. F., ... Sonnevile, R. (2017). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), 491–499. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0507OC>
- de Viesca, M. B. R. (1999). Mania corporis hippocraticum. In *Salud Mental* (Vol. 22, pp. 34–36).
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, 102(1), 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Endres, D., Leyboldt, F., Bechter, K., Hasan, A., & Steiner, J. (2020). Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis : clinical symptomatology , pathophysiology , diagnostic approach , and therapeutic considerations. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01113-2>
- Espinola-Nadurille, M., Flores-Rivera, J., Rivas-Alonso, V., Vargas-Cañas, S., Fricchione, G. L., Bayliss, L., Martinez-Juarez, I. E., Hernandez-Vanegas, L. E., Martinez-Hernandez, R., Bautista-Gomez, P., Solis-Vivanco, R., Perez-Esparza, R., Bustamante-Gomez, P. A., Restrepo-Martinez, M., & Ramirez-Bermudez, J. (2019). Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(9), 574–

580. <https://doi.org/10.1111/pcn.12867>

Farber, N. B. (2003). The NMDA Receptor Hypofunction Model of Psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003(1), 119–130.

<https://doi.org/10.1196/annals.1300.008>

Filley, C. M. (2002). The neuroanatomy of attention. *Seminars in Speech and Language*, 23(2), 89–98. <https://doi.org/10.1055/s-2002-24985>

Finke, C., Kopp, U. A., Prüss, H., Dalmau, J., Wandinger, K. P., & Ploner, C. J. (2012). Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83(2), 195–198. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411>

Gibson, L. L., Pollak, T. A., Blackman, G., Thornton, M., Moran, N., & David, A. S. (2019). The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(1), 70–79. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17120343>

Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

Gurrera, R. J. (2019). Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms. *Psychological Medicine*, 49(16), 2709–2716. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003665>

Hansen, K. B., Yi, F., Perszyk, R. E., Furukawa, H., Wollmuth, L. P., Gibb, A. J., & Traynelis, S. F. (2018). *Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors*. 150(8), 1081–1105.

Hashimoto, K., Sawa, A., & Iyo, M. (2007). Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients with Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1310–1316. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.017>

Hughes, E. G., Peng, X., Gleichman, A. J., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., Parsons, T. D., Lynch, D. R., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2010). Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *Journal of Neuroscience*, 30(17), 5866–5875. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010>

Jääskeläinen, E., Juola, T., Korpela, H., Lehtiniemi, H., Nietola, M., Korkeila, J., & Miettunen, J. (2018). Epidemiology of psychotic depression - Systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 48(6), 905–918. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501>

- Juhász, G., Eszlari, N., Pap, D., & Gonda, X. (2012). Kulturális különbségek a depresszió kialakulásában és jellegzetességeiben. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 14(4), 259–265. <https://doi.org/10.5706/nph201212007>
- Kawai, H., Takaki, M., Sakamoto, S., Shibata, T., Tsuchida, A., Yoshimura, B., Yada, Y., Matsumoto, N., Sato, K., Abe, K., Okahisa, Y., Kishi, Y., Takao, S., Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., & Yamada, N. (2019). *Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder*. 1041–1050. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.137>
- Kayser, M. S., & Dalmau, J. (2016). Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophrenia Research*, 176(1), 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.007>
- Kendler, K. S. (2017). The genealogy of major depression: Symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900. *Molecular Psychiatry*, 22(11), 1539–1553. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.148>
- Kendler, Kenneth S. (2020). The origin of our modern concept of depression - The history of melancholia from 1780-1880: A review. *JAMA Psychiatry*, 77(8), 863–868. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4709>
- Kessing, L. V. (2006). Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disorders*, 8(1), 56–64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00278.x>
- Lejoste, F., Thomas, L., Picard, G., Desestret, V., Ducray, F., Rogemond, V., Psimaras, D., Antoine, J. C., Delattre, J. Y., Groc, L., Leboyer, M., & Honnorat, J. (2016). Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, 3(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000280>
- Luscher, B., Shen, Q., & Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(4), 383–406. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>
- Manto, M., Dalmau, J., Didelot, A., Rogemond, V., & Honnorat, J. (2010). In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: Further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-31>
- Moghaddam, B. (1993). *Stress Preferentially Increases Extraneuronal Levels of Excitatory Amino Acids in the Prefrontal Cortex: Comparison to Hippocampus and Basal Ganglia*. 1650–1657.
- Moscato, E. H., Peng, X., Jain, A., Parsons, T., Dalmau, J., & Balice-Gordon, R. J. (2014). Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-NMDA receptor encephalitis. *Annals of Neurology*, 76(1), 108–119.

- Nestler, E. J., Barrot, M., Dileone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurology of Depression. *British Medical Journal*, *3*(5613), 263–264. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5613.263>
- Newman, M. P., Blum, S., Wong, R. C. W., Scott, J. G., Prain, K., Wilson, R. J., & Gillis, D. (2016). Autoimmune encephalitis. *Internal Medicine Journal*, *46*(2), 148–157. <https://doi.org/10.1111/imj.12974>
- Nissen, M. S., Ørvik, M. S., Nilsson, A. C., Ryding, M., Lydolph, M., & Blaabjerg, M. (2021). NMDA-receptor encephalitis in Denmark from 2009 to 2019: a national cohort study. *Journal of Neurology*, *0123456789*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10738-9>
- Paul E. Schulz, MD; Garima Arora, M. (2015). Depression. *Continuum*, *21*(3), 756–771. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466664.35650.b4>
- Pinedo Cantillo, I. A., & Yáñez Canal, J. (2019). Las emociones: una breve historia en su marco filosófico y cultural. Edad Media. *Revista Guillermo de Ockham*, *17*(1), 17–27. <https://doi.org/10.21500/22563202.3460>
- Pitsillou, E., Bresnehan, S. M., Kagarakis, E. A., Wijoyo, S. J., Liang, J., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular Biology Reports*, *47*(1), 753–770. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3>
- Pollak, T. A., McCormack, R., Peakman, M., Nicholson, T. R., David, A. S., & Cahalan, S. (2014). Prevalence of anti- N -methyl- D -aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses : a systematic review and. 2475–2487. <https://doi.org/10.1017/S003329171300295X>
- Restrepo-Martinez, M., Ramirez-Bermudez, J., Bayliss, L., & Espinola-Nadurille, M. (2019). Characterisation and outcome of neuropsychiatric symptoms in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Acta Neuropsychiatrica*, *32*(2), 92–98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/neu.2019.46>
- Rosch, R. E., Wright, S., Cooray, G., Papadopoulou, M., Goyal, S., Lim, M., Vincent, A., Upton, A. L., Baldeweg, T., & Friston, K. J. (2018). NMDA-receptor antibodies alter cortical microcircuit dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(42), E9916–E9925. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804846115>
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, *62*(1), 63–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Sarkis, R. A., Justin Coffey, M., Cooper, J. J., Hassan, I., & Lennox, B. (2019). Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of psychiatric phenotypes and

- management considerations: A report of the american neuropsychiatric association committee on research. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(2), 137–142. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18010005>
- Schatzberg, A. F., Rothschild, A. J., Langlais, P. J., Bird, E. D., & Cole, J. O. (1985). A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *Journal of Psychiatric Research*, 19(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(85\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0022-3956(85)90068-8)
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Titulaer, M. J., Mccracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-arribas, N., Ryan-florance, N., Torrents, A., & Saiz, A. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Titulaer, M. J., Mccracken, L., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2013). *Late-onset anti – NMDA receptor encephalitis*.
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2014). *Glutamate Receptor Ion Channels : Structure , Regulation , and Function*. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451.405>
- Trede, K., Salvatore, P., Baethge, C., Gerhard, A., Maggini, C., & Baldessarini, R. J. (2005). Manic-depressive illness: Evolution in Kraepelin’s Textbook, 1883-1926. *Harvard Review of Psychiatry*, 13(3), 155–178. <https://doi.org/10.1080/10673220500174833>
- Wagner, F., González-Forteza, C., Sánchez-García, S., García-Peña, C., & Gallo, J. (2012). Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*, 35(1), 3–11.
- Wang, W., Zhang, L., Chi, X., He, L., Zhou, D., & Li, J. (2020). *Psychiatric Symptoms of Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis*. 10(January), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01330>
- Wei, Y. C., Tseng, J. R., Wu, C. L., Su, F. C., Weng, W. C., Hsu, C. C., Chang, K. H., Wu, C. F., Hsiao, I. T., & Lin, C. P. (2020). Different FDG-PET metabolic patterns of anti-AMPA and anti-NMDAR encephalitis: Case report and literature review. *Brain and Behavior*, 10(3), 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.1540>
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lépine, J. P., Newman, S. C., Rubio-Stipec,

M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H. U., & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of the American Medical Association*, 276(4), 293–299.
<https://doi.org/10.1001/jama.276.4.293>