



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**FACTORES PREDICTORES DE MORBI MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALITIS
AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR NMDA POSITIVO,
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGIA**

PRESENTA

Karina Carrillo Loza

TUTOR DE TESIS

José de Jesús Flores Rivera





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Ciudad de México, Agosto 2017



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JOSE FERNENDO ZERMEÑO POLHS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR JOSE DE JESUS FLORES RIVERA
TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No.: 149/16

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: NEUROLOGIA

TITULO DEL PROTOCOLO:

FACTORES PREDICTORES DE MORBI MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR NMDA POSITIVO, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)
DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA	NEUROLOGIA TUTOR	JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA jflores.rivera@gmail.com
CARRILLO LOZA KARINA	NEUROLOGIA TESISTA	MEDICO RESIDENTE DE NEUROLOGIA Karina30cl0488@gmail.com

COAUTORES:

NOMBRE	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)
DR ALVARO MORENO	NEUROFISIOLOGIA CO TUTOR	ADSCRITO SERVICIO NEUROFISIOLOGIA amorenoa45@hotmail.com
DRA MARIANA ESPINOLA	NEUROPSIQUIATRIA CO TUTOR	ADSCRITA AL SERVICIO DE NEUROPSIQUIATRIA menadu2002@yahoo.com.mx

TUTOR: DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA,
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA. INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, MÉXICO

ASESOR / TUTOR EXTERNO: DR FRANCESC GRAUS
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA. HOSPITAL CLINIC, BARCELONA.

DEDICATORIA

A mi madre: Margarita Loza Chávez

Por darme la vida, por su amor y entrega en todo momento;

Por haberme enseñado a trabajar y no ha esperar se me den las cosas en la mano;

Por haberme enseñado a afrontar los retos y dificultades de la vida, en lugar de evadirlos;

Por ser mi ejemplo a seguir en todos los escenarios de la vida, al enseñarme a creer en mí

y mostrarme que los límites no existen, para aquel que confía en Dios y es agradecido con la vida.

A mi padre: José Luis Carrillo Cervantes

Por darme la vida y cuidarme desde el cielo durante toda mi vida;

Por guiar mis pasos y ayudarme a mantenerme en pie, en todo momento;

Por la gran inspiración que representa en mi vida; para nunca darme por vencida ante la lucha contra la enfermedad de cada uno de mis pacientes, tanto en su atención como investigación.

A mi familia:

A mis hermanos, por su apoyo, alegría y momentos de diversión brindados;
que ha hecho de estos años un caminar sencillo.

A mi mamá Lucy, por su confianza y motivación en la búsqueda de mis sueños.

A mi tía Martha y Rosa, por su confianza y apoyo durante toda mi formación académica.

A mis amigos, por su calidez, solidaridad y compañía.

A mi maestro José Luis Ruiz Sandoval:

Por mostrarme y adentrarme en el fascinante mundo de la Neurología;

Por confiar y creer en mí, en todo momento;

Por el ejemplo que ha sido para mi formación médica, a través de su constancia, perseverancia, sencillez y entrega hacia sus pacientes; así como por enseñarme a trabajar con convicción y pasión.

A mis profesores en Neurología:

Por el espacio y tiempo invertido en mi formación;

Por la inspiración que representan para mis metas profesionales;

Por la confianza otorgada en mi desempeño profesional, durante la residencia en Neurología.

Y a todos y cada uno de mis pacientes, que representan hoy en día, la motivación de este caminar.

INDICE	<i>página</i>
1. ANTECEDENTES _____	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	7
3. HIPOTESIS _____	9
4. OBJETIVOS _____	9
5. JUSTIFICACIÓN _____	9
6. METODOLOGÍA _____	10
6.1. Diseño _____	10
6.2. Población y muestra _____	10
6.3. Criterios de selección _____	10
6.4. Variables _____	12
6.5. Análisis estadístico _____	14
7. CONSIDERACIONES ETICAS _____	15
8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS _____	15
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES _____	15
10. RESULTADOS _____	17
11. CONCLUSIONES _____	35
11. REFERENCIAS _____	36

1) ANTECEDENTES

En 2005, un síndrome con síntomas neuropsiquiátricos, como pérdida de memoria, disminución del nivel de conciencia y de hipoventilación central fue descrito en cuatro mujeres jóvenes, en las cuales se idéntico la presencia de un teratoma de ovario y presentaron anticuerpos contra un antígeno altamente expresado en el hipocampo.¹ Poco después, el antígeno diana fue identificado como el receptor NMDA (NMDAR).²

El trastorno, llamado encefalitis anti-NMDAR, ya que se ha observado en pacientes de todas las edades, con mayor frecuencia de presentación en adultos jóvenes y niños con o sin teratomas.^{3,4} Resultados de estudios epidemiológicos sugieren que este trastorno es la causa más frecuente de encefalitis autoinmune después encefalomiелitis desmielinizante aguda.⁵ En un centro con objeto de estudio de la encefalitis de causa desconocida (California Encefalitis Proyecto, CA, EE.UU.), la frecuencia de la encefalitis anti-NMDAR superó a la de cualquier causa viral específico en pacientes individuos.⁶ En los jóvenes suele iniciar su presentación clínica con cambio agudo del comportamiento, psicosis y catatonia, tras una progresión del cuadro clínico con presencia de convulsiones, alteraciones en la memoria, discinesias, problemas del habla y disfunción autonómica.³ El síndrome se asemeja a los fenotipos obtenidos con disminución genética y farmacológica en la expresión y función de los receptores NMDAR.^{7,8}

Los pacientes con encefalitis inmunomediada por anticuerpos contra receptor de NMDA, presentan cuadros clínicos heterogéneos al inicio de su padecimiento, reportándose en series recientes, una mayor frecuencia de presentación clínica de crisis convulsivas en jóvenes, y trastornos neuropsiquiátricos en mujeres y adultos mayores.^{9, 10, 11}

Los criterios clínicos de la entidad clínica de encefalitis anti NMDAr consisten en la presencia de uno de los seis grupos de síntomas descritos (1. Alteración conductual y/o cognitiva, 2. Alteración en el lenguaje, 3. Crisis, 4. Trastornos del movimiento, 5. Disminución del estado de despierto, 6. Disfunción autonómica o hipoventilación central) mas la presencia de anticuerpos IgG anti Glu N1 y la exclusión razonable de otros trastornos neurológicos diferenciales.

En el estudio del paciente con encefalitis autoinmune anti receptor NMDA, se han reportado anomalías en el análisis del LCR en un 63 a 91%, con el hallazgo de hiperproteinorraquia y pleocitosis.¹² La anomalía del estudio de IRM es reportado en 30 a 60% de los pacientes, con hiperintensidades en secuencia T2 FLAIR, de predominio en lóbulos temporales y la anomalía del EEG se ha documentado en 80 a 90% de los pacientes, a expensas de actividad lenta focal o generalizada, actividad epileptiforme, BIRDS y patrón Delta Brush Extreme; con una asociación de severidad clínica en relación a este último, el cual se ha observado en el 33% de los pacientes con encefalitis autoinmune anti receptor NMDA, siendo este un patrón no observado por el momento en otra entidad clínica y con inferencia de ser un posible marcador de severidad y de utilidad pronóstica en la evolución del paciente con esta entidad clínica.^{13,14}

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En series clínicas hospitalarias, reportadas en Barcelona, Francia y China, se refieren cursos de la enfermedad heterogéneos, en su semiología clínica; en donde la gran mayoría de los pacientes, al mes del inicio de los síntomas ha presentado más de dos síndromes clínicos de los descritos por Graus et al. en los criterios clínicos de esta entidad^{9, 10}. El tratamiento médico del paciente con encefalitis autoinmune, se ha reportado en una serie con medidas conservadoras; mientras que en el resto de estas, se ha utilizado tratamiento inmunomodulador en primera línea con corticoesteroides intravenosos, plasmaferesis e inmunoglobulina, y en segunda línea con ciclofosfamida y rituxmab.^{3,9, 10, 11}.

La respuesta clínica al tratamiento inmunomodulador de los pacientes con encefalitis inmunomediada por anticuerpos NMDA, es reportado por las series de mayor seguimiento clínico en Francia y China, con resultados heterogéneos a corto plazo (1, 3 y 6 meses) en cuanto a la escala funcional de Rankin, con evolución clínica favorable a 24 meses de seguimiento en 80% de los casos^{9, 10}.

Hasta el momento, pese a que los resultados clínicos, de los pacientes con encefalitis inmunomediada por anticuerpos contra el receptor de NMDA, a largo plazo (12 y 24 meses) son favorables; los factores clínicos de riesgo para buen o mal pronóstico, son variados entre las series clínicas reportadas. En la serie Dalmau et al (2013), de 577 pacientes, se reporto como factores de buen pronóstico el inicio temprano de tratamiento inmunomodulador (igual o menor a 4 semanas de inicio de los síntomas), estado clínico a las 4 semanas del inicio de los síntomas con un Rankin igual o menor a 2, no haber presentado estancia en unidad de cuidados intensivos durante su hospitalización y en un sub análisis del la cohorte el haber recibido segunda línea de terapia inmunomoduladora .¹¹

En la serie reportada en Francia, en 36 adolescentes con media de edad de 18 años, los factores de buen pronóstico fueron: edad mayor a 12 años y escala de Rankin al ingreso igual o menor de 3. Finalmente una serie reciente en China, con 51 pacientes con edad media de 21 años, reporto como factores de mal pronóstico: la edad (a mayor edad, peor pronóstico), anormalidad en LCR, estancia hospitalaria prolongada, presentación clínica de hipoventilación, alteración del estado de despierto y déficit de memoria, el haber tenido complicaciones intrahospitalarias ^{9,10}.

Los factores pronósticos encontrados en el análisis de las series de encefalitis inmunomediada por anticuerpos contra receptor NMDA, tras seguimiento hasta por 24 meses, son muy heterogéneos y dicha variabilidad pudiese ser secundaria a una particularidad inherente de cada población; por lo cual es importante conocer la epidemiología clínica de la presentación de encefalitis inmunomediada por anticuerpos contra receptor NMDA en nuestra población y los factores de riesgo de mal pronóstico y muerte, que pese a no presentar quizá correlación con la severidad del cuadro clínico a su ingreso hospitalario, puede ofrecer herramientas clínicas útiles para el médico tratante, que permitan tomar decisiones terapéuticas oportunas, con fines de buen desenlace clínico del paciente.

3) HIPÓTESIS

H0. La presentación clínica de la encefalitis autoinmune, las características del electroencefalograma, líquido cefalorraquídeo (proteínas, glucosa y células con diferencial), anomalías en la IRM y PET CT cerebral (hipometabolismo / hipermetabolismo), no se asocian con el pronóstico clínico del paciente.

H1. La presentación clínica de la encefalitis autoinmune, las características del electroencefalograma, líquido cefalorraquídeo (proteínas, glucosa y células con diferencial), anomalías en la IRM y PET CT cerebral (hipometabolismo / hipermetabolismo), se asocian con el pronóstico clínico del paciente.

4) OBJETIVOS

Primario: Identificar los factores predictores de muerte intrahospitalaria y a corto plazo (6,12 meses) en pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA positivo.

Secundario: Conocer los factores predictores de buen pronóstico funcional a corto plazo (6,12 meses) en pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA positivo.

5) JUSTIFICACIÓN

La encefalitis autoinmune, ha tenido una frecuencia de presentación mayor en los últimos años, gracias a las herramientas diagnósticas actuales; sin embargo no se conocen a ciencia cierta, el peso que tienen las características de presentación clínica en relación al pronóstico funcional y mortalidad del paciente, en población mexicana.

El conocer los factores de buen pronóstico y muerte en pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA positivo, a través de la identificación de su presentación clínica, paraclínica y su correlación con el pronóstico del mismo; puede permitirnos tomar decisiones acertadas sobre el tratamiento, con el objetivo de mejorar el pronóstico funcional y supervivencia de los pacientes con esta entidad clínica.

6) METODOLOGÍA

a) Diseño:

ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO ANALITICO

b) Población y muestra:

Población: pacientes mexicanos, ambos géneros, mayores de 16 años, con diagnóstico de encefalitis autoinmune, hospitalizados en el INNN.

Muestra: La muestra se declara a conveniencia, de todos los pacientes que se hayan hospitalizado con el diagnóstico de encefalitis autoinmune de marzo del 2015 a septiembre de 2017.

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes mexicanos, con diagnóstico de encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA (NMDAr) definida:

1.1. Inicio rápido (menos de 3 meses) con uno o más de los siguientes síntomas:

- ✓ Conducta anormal (psiquiátrica) o disfunción cognitiva
- ✓ Alteraciones en el habla (mutismo, disminución de la producción, habla apresurada)
- ✓ Crisis convulsivas
- ✓ Trastorno del movimiento (discinesias, posturas anormales o rigidez)
- ✓ Alteración del estado de despierto
- ✓ Disfunción autonómica o hipoventilación central.

1.2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios:

- ✓ EEG anormal (enlentecimiento o actividad desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica, patrón Delta Brush Extreme).
- ✓ Líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o bandas oligoclonales.

1.3 Exclusión razonable de otras enfermedades

1.4 Detención de anticuerpo anti receptor NMDA GluN1 en Líquido cefalorraquídeo y/o suero (método de inmunofluorescencia indirecta realizado en Barcelona, kit diagnóstico: IIFT NEUROINMMUN Autoimmune Encephalitis)

2. Pacientes hospitalizados en el INNN, por primer evento o recaída de la Encefalitis NMDAr de marzo de 2015 a septiembre de 2017.

3. Pacientes con Encefalitis NMDAr, con expediente clínico que contenga el registro de las variables demográficas, presentación clínica (signos y síntomas del paciente), paraclínicas (IRM, EEG, PET CT, pruebas de evaluación neuropsicológica, Laboratorios generales e inmunológicos), tratamiento efectuado y evolución clínica del paciente posterior a su egreso.

Criterios de no inclusión:

Pacientes mexicanos, ambos géneros, hospitalizados en el INNN de marzo de 2015 a septiembre de 2017, con cuadro clínico compatible con encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti receptor NMDA, pero ausencia de estos en LCR y en suero.

Criterios de exclusión:

pacientes mexicanos, hospitalizados en el INNN de marzo de 2015 a septiembre de 2017, con cuadro clínico de encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti receptor NMDA, a los cuales se consigne otra etiología diagnóstica paralela o alterna a la positividad de los anticuerpos contra receptor NMDA en LCR o suero.

d) Variables

Variables demográficas: edad, genero, escolaridad.

Variables de presentación clínica (signos y síntomas del paciente): catatonia, trastornos del comportamiento, psicosis, convulsiones, alteraciones en la memoria, trastorno del movimiento, disfasia y disfunción autonómica.

Variables paraclínicas: registro de anomalías en LCR, IRM, EEG y PET CT.

Variables de tratamiento: aplicación de esteroides vía intravenosa, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida, rituximab.

Variables de estancia hospitalaria: días de inicio de los síntomas previo al inicio de tratamiento, días de estancia hospitalaria, estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos.

Variables de seguimiento clínico al egreso: puntaje de Rankin, registro de temporalidad, presentación de recaída y defunción posterior al egreso, en caso de presentarse.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	REPRESENTATIVIDAD VARIABLE	METODO MEDICION
FACTORES DEMOGRAFICOS			
Edad	Cuantitativa discreta (años)	Independiente	Años vida
Genero	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínico: hombre/mujer
Escolaridad	Cualitativa ordinal nominal	Independiente	Anamnesis
Presencia de tumoracion	Cualitativa nominal	Independiente	Demostrada por PET CT, USG, TAC conrastada.
PRESENTACION CLIINICA			
Sintoma inicial: 1. Trastorno psiquiatrico, 2. Crisis, 3. Alteracion del despierto, 4. Alteracion de memoria o cognicion, 5. Trastorno de movimiento, 6. Alteracion del lenguaje, 7. Disfuncion autonómica, 8. Trastorno del sueño, 9. otros.	Cualitativo nominal	Independiente	Clínica: sintoma inicial de la presentacion clínica.
Trastornos psiquiatricos Psicosis, agresividad, alucinaciones, agitación psicomotora, desorientación, errores de juicio.	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Crisis convulsivas	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Alteracion en estado despierto	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Alteraciones memoria o cognitiva	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Trastorno de movimiento Discinesias, catatonia, movimientos coreiformes.	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Alteracion en lenguaje	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Disfunción autonómica	Cualitativa dicotómica nominal	Independiente	Clínica: presente/ausente
Trastorno del sueño			
ANORMALIDADES ESTUDIOS			
IRM: hiperintensidad en secuencia T2 y T2 FLAIR sectorial: Corteza frontal, temporal, parietal, occipital, cerebelar y nucleos de la base.	Cualitativa nominal	Independiente	Resonancia magnetica (Características categoricas)
EEG: Actividad lenta difusa Actividad lenta focal Actividad epileptiforme	Cualitativa nominal	Independiente	Electroencefalograma (Características categoricas)

Patrón Delta Brush Extreme			
PET CT: metabolismo sectorial: Frontal, temporal, parietal, occipital, cerebelar, núcleos de la base.	Cualitativa nominal	Independiente	PET CT: hipometabolismo / hipermetabolismo / mixto.
LCR: 1. Proteínas, 2. Celularidad con diferencial	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	Independiente Independiente	Pleocitosis / hiperproteínoorraquia
TRATAMIENTO			
Tx Esteroides IV Metilprednisolona 1 gr (bolos)	Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa discreta	Independiente Independiente	Reporte clínico en expediente: si / no Numero de días
Tx Plasmaféresis	Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa discreta	Independiente Independiente	Reporte clínico en expediente: si / no Numero de sesiones.
Tx Inmunoglobulina	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente	Reporte clínico en expediente: si / no
Tx Resección tumoral	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente	Reporte clínico en expediente: si / no
Días de inicio de los síntomas hasta el inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta (días)	Independiente	Reporte clínico en expediente
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta (días)	Independiente	Reporte clínico en expediente
Estancia en unidad de cuidados intensivos	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente	Reporte clínico en expediente: si / no
SEGUIMIENTO CLINICO			
Escala modificada de Rankin	Cuantitativa discreta	Dependiente	Clínimétrica mRs: puntaje de 0 – 6
Recaída Clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente	Reporte clínico en expediente: si / no
Numero de recaídas	Cuantitativa discreta	Dependiente	Reporte clínico en expediente
Mortalidad	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente	Reporte clínico en expediente

e) Análisis Estadístico

Análisis descriptivo de las variables de estudio, con cálculo de medias, rangos y frecuencias. Estudio univariado de las variables independientes, con prueba de Chi cuadrada de Fisher o T Student, según corresponda con el tipo de variable, ello con la finalidad de conocer el peso estadístico de cada una de ellas en relación a la presentación de buen pronóstico o muerte, seguido de estudio multivariado con regresión a través de modelos de regresión logística binaria, para control de confundidores, que permita identificar cuáles son los factores predictores de buen

pronóstico (estancia intrahospitalaria corta, mRs 0 – 2 al egreso) y muerte; así como análisis actuarial con método de Kaplan Meier para variable desenlace del puntaje Rankin a egreso.

7) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio a realizar se someterá ante el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, sin ser requerido carta de consentimiento informado por el paciente o familiares, puesto que el estudio a realizar es de carácter retrospectivo analítico y no presenta conflictos de interés.

8) CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero
- b) Recursos con los que se cuenta
- c) Recursos a solicitar
- d) Análisis del costo por paciente

Es un estudio retrospectivo descriptivo, en el cual no es requerido financiamiento para su realización.

9) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

La recolección de datos, se llevara a cabo a través de revisión directa, de expedientes de pacientes hospitalizados en el INNN de marzo del 2015 a septiembre 2017, con diagnostico de encefalitis autoinmune inmunomediada por anticuerpos anti NMDA. Se realizara el registro de las variables demográficas, presentación clínica (signos y síntomas del paciente), paraclínicas (IRM, EEG, PET-CT FDG encéfalo) tratamiento efectuado y evolución clínica del paciente posterior a su egreso documentado en las notas de seguimiento ambulatorio de la consulta externa.

Posteriormente se contactará con la familia del paciente vía telefónica, previo al análisis de la información recabada, con el objeto de registrar la sobrevida del paciente hasta julio de 2017; seguido de ello se realizará el análisis de los datos recolectados, utilizando el software de análisis estadístico SPSS versión 20; y finalmente en el mes de diciembre, se concretara con la elaboración del documento final de tesis, ara su presentación ante las autoridades correspondientes asignadas para su revisión.

RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO)

Identificación de las variables clínicas de buen pronostico funcional y muerte, correlación existente entra las variables clínicas y paraclínicas que se observen como factores predictores de buen o mal desenlace clínico.

SATISFACCIÓN DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

Capacidad de tomar decisiones acertadas sobre el tratamiento de pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA positivo, en base a fundamentos de conocimiento clínico analítico.

MENCIONE QUE APORTARÁ EL DESARROLLO DEL TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

Se pretende generar conocimiento analítico sobre los factores de buen pronóstico y muerte, en pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA positivo, con la finalidad de contar con una herramienta para decisión clínica sobre el tratamiento de estos pacientes, con el objetivo de mejorar el pronóstico funcional y sobrevida de estos pacientes.

10) RESULTADOS

Se llevó a cabo la revisión de 70 expedientes clínicos con cuadro clínico sugestivo a su ingreso de Encefalitis autoinmune, que contaban con hospitalización para protocolo de estudio en servicio de Neurología o Neuropsiquiatría desde el 2006; de los cuales se incluyeron 32 pacientes que cumplieron el diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti receptor NMDA (Encefalitis NMDAr), definitiva confirmado por la detención de anticuerpos NMDA IgG anti GluN1 por técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) realizada en Barcelona. En el total de los pacientes se detecto por IFI el anticuerpo NMDAr IgG GluN1 en liquido cefalorraquídeo y solo se cuenta con reporte de 15 pacientes con anticuerpo detectado en suero, en 12 pacientes se reporto negativo en suero y 5 pacientes no cuentan con el reporte del anticuerpo en suero.

El total de pacientes incluidos fueron 32, de los cuales 19 fueron mujeres (59%), con edad promedio de 26 años. El nivel de escolaridad más frecuente fue secundaria (44%), seguido de bachillerato (25%); solo 7 pacientes tuvieron escolaridad igual o mayor a licenciatura (22%). La ocupación más frecuente fue de estudiante en un 25 % de los pacientes, seguido de ama de casa en un 22%; mientras que solo el 12% era profesionista.

Figura 1. Genero

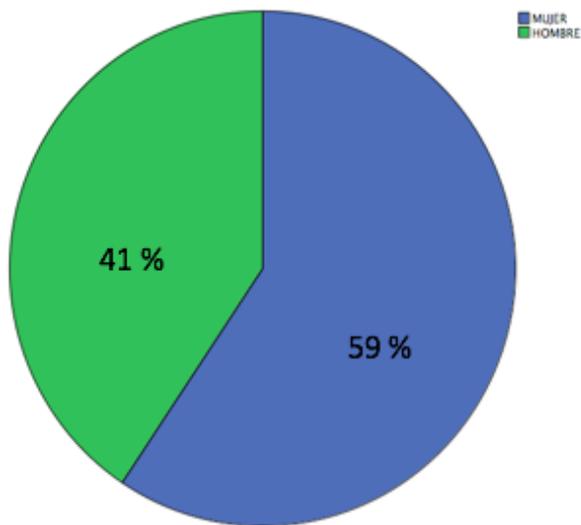


Tabla 1. Características Sociodemográficas

Características Sociodemográficas	
Total pacientes	n = 32
Mujeres, n (%)	19 (59)
Edad, años, media, DE (IC 95%)	26±9(23-29)
Escolaridad	
Alfabeto, n (%)	1 (3)
Primaria, n (%)	2 (6)
Secundaria, n (%)	14 (44)
Bachillerato, n (%)	8 (25)
Licenciatura, n (%)	6 (19)
Posgrado, n (%)	1 (3)
Ocupación	
Nula	1 (3)
Hogar	7 (22)
Obrero / campesino	6 (19)
Técnico / empleado	6 (19)
Profesionista	4 (12)
Estudiante	8 (25)

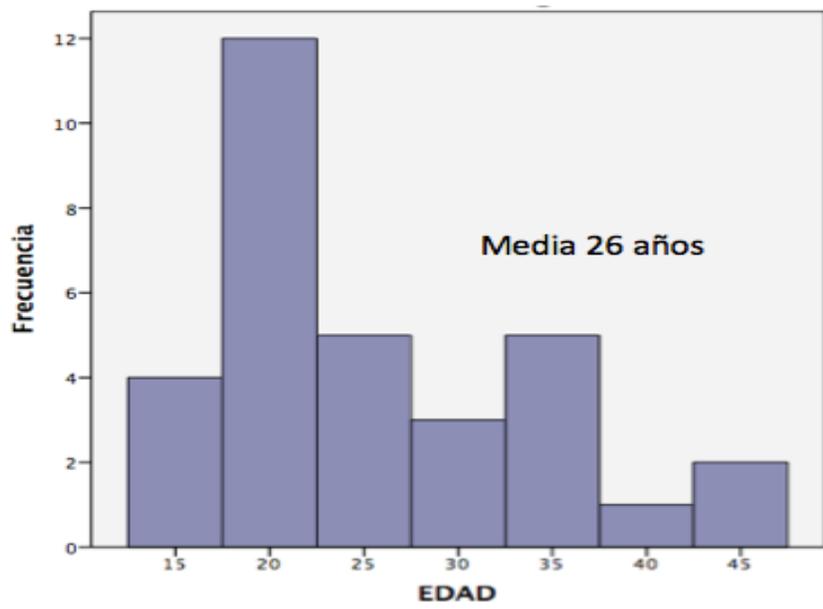


Figura 2. Edad del paciente con Encefalitis NMDAr

Figura 3. Escolaridad del paciente con Encefalitis NMDAr

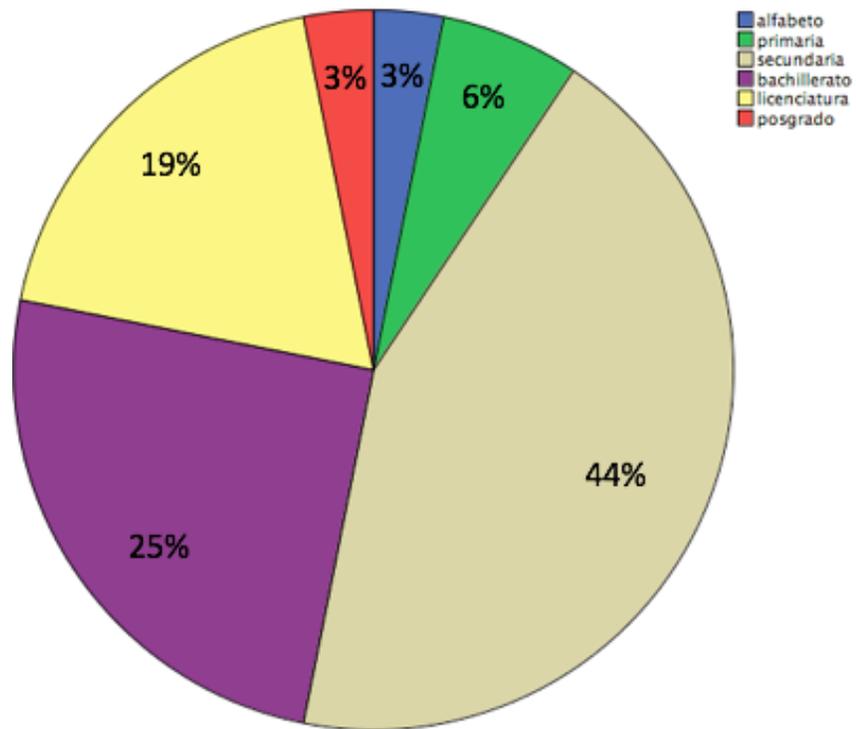
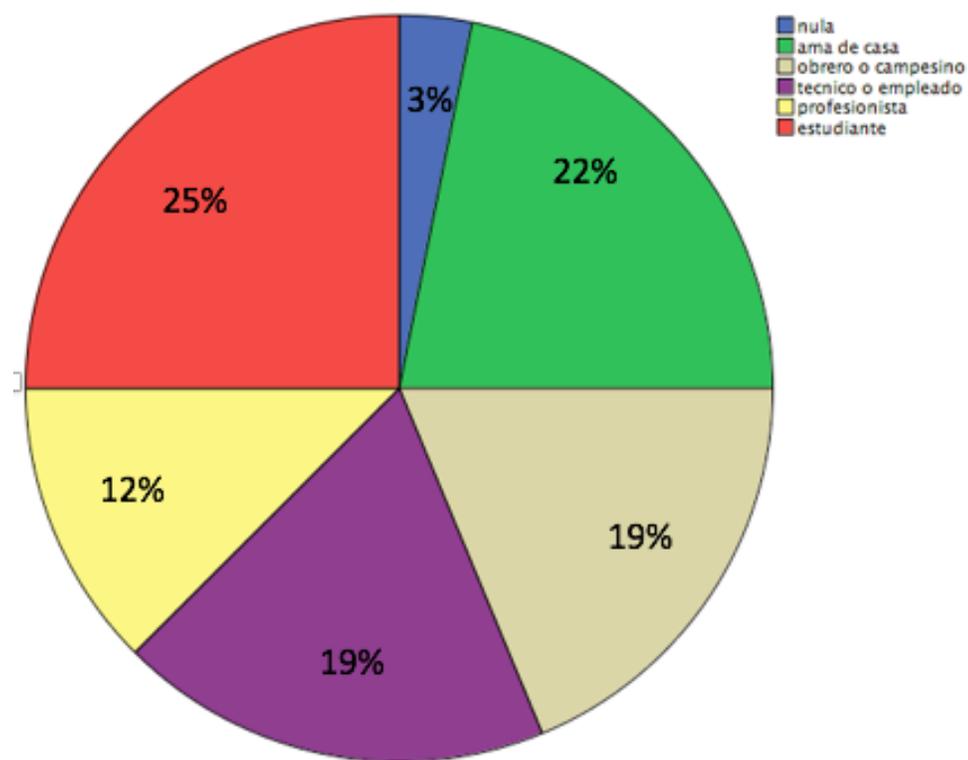


Figura 4. Ocupación del paciente con Encefalitis NMDAr



En la presentación clínica del paciente, las crisis convulsivas fueron el síntoma inicial más frecuente 14 pacientes (44%), seguido de alteración en la memoria en el 22 %. La psicosis se observó como síntoma inicial en 6 pacientes (19%), llamando la atención que dos tercios de estos últimos indicaron con alucinaciones.

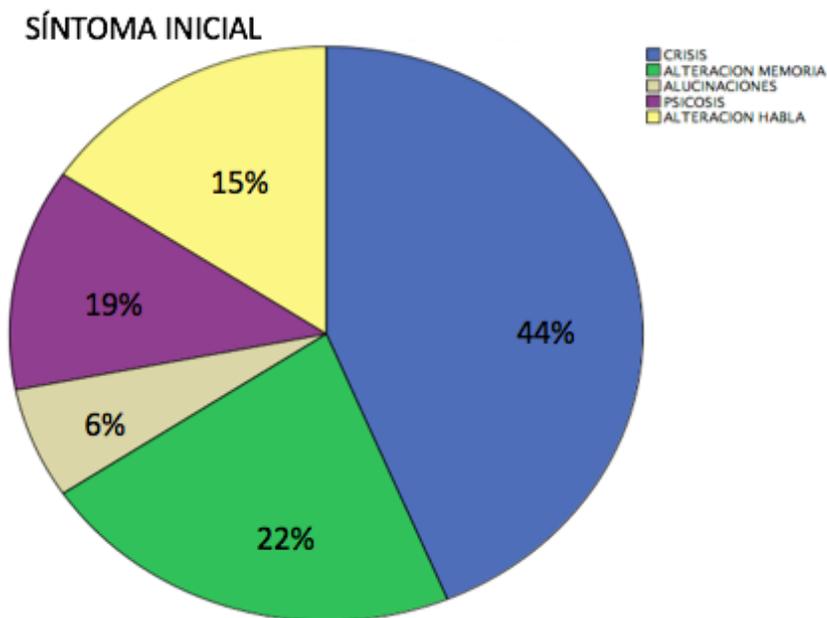


Figura 5. Síntoma Inicial en pacientes con Encefalitis anti NMDAR

El síntoma más frecuente de la enfermedad fue la variable de conducta anormal o trastorno psiquiátrico con 31 pacientes (97%), sin embargo si se evalúan las frecuencias de los síntomas de manera individual los síntomas más frecuente fueron desorientación, agitación psicomotora, seguido de crisis convulsivas y alteraciones en la memoria. El trastorno del habla fue observado en el 56% de los pacientes, muy semejante al de alucinaciones visuales y auditivas con 56 y 59 % respectivamente. Trastornos del movimiento fueron observados a expensas de 72% con catatonía y 37.5 con discinesias. La presencia de disautonomía se observó en 11 pacientes (34%), siendo más la taquicardia la disautonomía más frecuente y solo 3 pacientes con hipoventilación central (9%). El diagnóstico de Teratoma Ovárico fue realizado en 4 pacientes (13%) y en 3 pacientes se resecó tumoración de ovario que fue reportada histopatológicamente como quiste ovárico (9%).

Tabla 2. Síntomas del paciente con Encefalitis anti NMDAr

Síntoma inicial, síntomas y signos del paciente con Encefalitis anti NMDAr	n - 32
Síntoma Inicial n-32	14 (44)
Crisis, n (%)	6 (19)
Psicosis, n (%)	2 (33)
Alucinaciones, n/psicosis (%)	7 (22)
Alteración memoria, n (%)	5 (15)
Alteración habla, n (%)	
Síntomas n-32	
Crisis n (%)	23 (72)
Psiquiátrico, cognitivo, conductual, n (%)	31 (97)
Alucinación visual, n (%)	18 (56)
Alucinación auditiva, n (%)	19 (59)
Agitación psicomotora, n (%)	25 (78)
Agresividad, n (%)	17 (53)
Desorientación, n (%)	27 (84)
Disejecución, n (%)	21 (66)
Errores de juicio, n (%)	23 (72)
Alteración memoria, n (%)	10 (31)
Labilidad emocional, n (%)	7 (22)
Alteración habla, n (%)	18 (56)
Alteración estado despierto n (%)	14 (44)
Trastorno del movimiento	
Discinesias, n (%)	12 (37)
Catatonía, n (%)	23 (72)
Disautonomía, n (%)	11 (34)
Taquicardia, n (%)	8 (25)
Hipoventilación, n (%)	3 (9)
*Discinesias, rigidez, posturas anormales	
Signos Clínicos al ingreso	
Alteración cerebelo	1 (3)
Meningismo, n (%)	3 (9)
Reflejos Atávicos	5 (15)
Fiebre (no infecciosa) n, (%)	5 (15)
Desenlace Clínico Hospitalización n-32	
Fase Clínica 2, n, (%)	13 (41)
Fase Clínica 3, n, (%)	19 (59)

Las características del líquido cefalorraquídeo fueron anormales en 16 pacientes (50%), en los cuales se observó un predominio de linfocitos mononucleares igual o mayor al 80% en el 69 % de estos. La glucosa en LCR promedio fue de 65 mg/dl y solo 4 pacientes tuvieron proteínas en LCR mayor a 40 mg/dl. El tiempo promedio desde el inicio de síntomas a la realización de la punción lumbar y análisis de LCR fue de 39 ±84 (IC 95% 8-69).

Tabla 3. Características de Líquido Cefalorraquídeo en pacientes con Encefalitis anti NMDAr

CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	n - 32
Líquido Cefalorraquídeo	
Glucosa, media (IC 95%) DE	65 (60-70)±15
Proteínas, media (IC 95%) DE	32 (27-37)±14
>40 mg/dl, n (%)	4 (12)
Pleocitosis >10 cel/mm ³	16 (50)
Monocitos >80%	11 (34)
En pacientes con pleocitosis 11/16 (%)	(69)
Tiempo Inicio Síntomas / Punción Lumbar, días (IC 95%)DE	39 (8-69) ±84

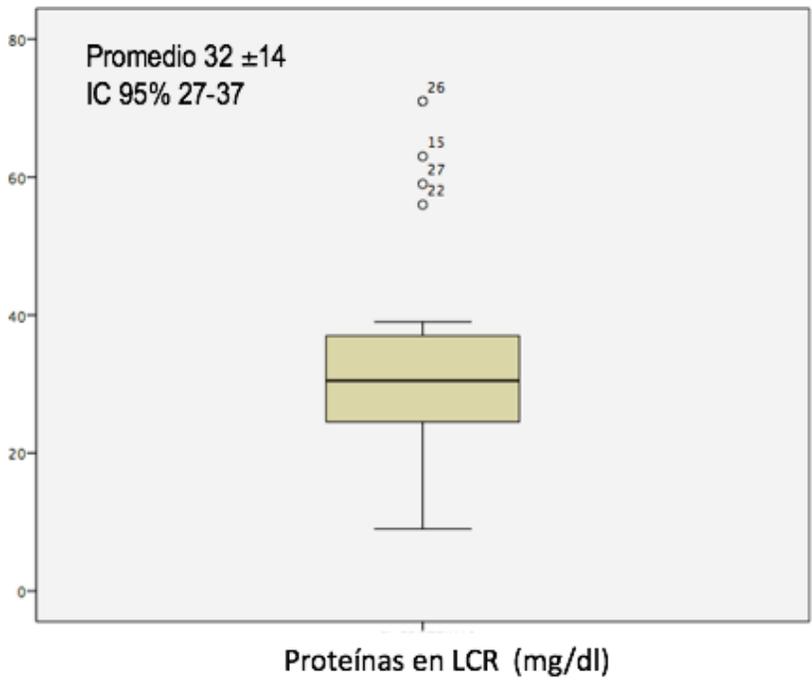


Figura 6. Proteínas en LCR en pacientes con Encefalitis anti NMDAr

La anormalidad de la IRM de encéfalo se observó en 21 pacientes (66%), de los cuales todos tuvieron anormalidad en el lóbulo temporal región de hipocampo, a expensas de hipertintensidad en secuencia T2 FLAIR y Difusión (DWI) y solo 8 pacientes presentaron lesiones extra-temporales. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas y la realización de la IRM de encéfalo fue de 153 días (IC 95% 19-287).

El electroencefalograma al ingreso del paciente fue anormal en 31 pacientes (97%), de los cuales 29 presentaron disfunción generalizada con un franco predominio severo (55%). La presencia de actividad epiléptica se observó en 7 pacientes (22%), patrón Delta Brush Extreme en 22 % y estatus epiléptico en el 16% de los pacientes. El promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas a la realización del EEG fue de 56 días (IC 95% 24-89).

Tabla 4. Características del Electroencefalograma al Ingreso Hospitalario en pacientes con Encefalitis anti NMDAr

CARACTERISTICAS DE ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)	n - 32
EEG	
Anormal, n (%)	31 (97)
Disfunción / enlentecimiento, n (%)	29 (91)
Leve, n (%)	4 (13)
Moderado, n (%)	8 (25)
Severo, n (%)	17 (53)
Actividad Epiléptica, n (%)	7 (22)
Focalización de disfunción y/o actividad epiléptica, n (%)	10 (31)
Estatus Epiléptico, n (%)	5 (16)
Patrón Delta Brush Extreme DBE, n (%)	7 (22)
Normal, n (%)	1 (3)
Fase I, n (%)	8 (25)
Fase II, n (%)	16 (50)
Fase III, n (%)	7 (22)
Tiempo Inicio Síntomas / EEG, días (IC 95%) DE	56 (24-89)±89
3 ESTATUS EPILEPTICOS, no tenían actividad epiléptica al ingreso	

El PET-CT FDG de encéfalo fue realizado en 30 de los 32 pacientes, con un tiempo promedio del inicio de los síntomas a su realización de 138 días (IC 95% 48-227). En 27 pacientes (90%) se observó anormalidad del metabolismo occipital, de los cuales 26 tuvieron hipometabolismo. En frecuencia de afección le siguen el lóbulo temporal temporal 80% y parietal 87 %, con predominio de hipometabolismo en un 53 y 77% respectivamente. La alteración del metabolismo en núcleos de la base se observó en 23 pacientes, en el 52 % estaban hipermetabólicos y en el 48% hipometabólicos.

Tabla 5. Características del PET-CT FDG de encéfalo en encefalitis anti NMDAr

CARACTERÍSTICAS DEL PET-CT FDG DE ENCÉFALO	n – 30
PET –CT FDG de encéfalo n-30	30/32 (94)
Occipital anormal, n (%)	27 (90)
Hipermetabolismo, n (%)	1 (3)
Hipometabolismo , n (%)	26 (88)
Temporal anormal, n (%)	24 (80)
Hipermetabolismo, n (%)	8 (27)
Hipometabolismo , n (%)	16 (53)
Parietal anormal, n (%)	26 (87)
Hipermetabolismo, n (%)	3 (10)
Hipometabolismo , n (%)	23 (77)
Frontal anormal, n (%)	23 (77)
Hipermetabolismo, n (%)	12 (40)
Hipometabolismo , n (%)	11 (37)
Núcleos de la Base, 29/32 n (%)	
Anormal	23 (79)
Hipermetabolismo, n (%)	12 (41)
Hipometabolismo , n (%)	11 (38)
Normal, n (%)	1 (3)
Fase I, n (%)	0
Fase II, n (%)	6 (19)
Fase III, n (%)	22 (69)
Tiempo Inicio Síntomas / PET Cerebral, días (IC 95%)DE	138 (48-227)±240

El tratamiento en pacientes con anti Encefalitis anti NMDAr se indicó terapia de primera línea con metilprednisolona intravenosa en 26 pacientes (81%), de los cuales el 81% recibió terapia inmunomoduladora combinada de 1era línea con plasmaferesis y 23% con inmunoglobulina y en 3 pacientes se recibieron las tres terapias inmunomoduladores de primera línea de manera consecutiva. En 22 pacientes se aplicó terapia inmunomoduladora de segunda línea, de los cuales 3 de estos recibieron ambas de manera consecutiva. La terapia electroconvulsiva fue aplicada en pacientes con catatonia severa refractaria a terapia farmacológica (19%) y la resección de tumoración en ovario fue realizada en el 100 % de los pacientes que la presentaron, reportándose histopatológicamente en 4 de ellos teratoma de ovario y en 3 quiste de ovario. Solo en una paciente se realizó ooforectomía bilateral.

Tabla 6. Tratamiento en pacientes con anti Encefalitis anti NMDAr

Tratamiento en pacientes con anti Encefalitis anti NMDAr	n – 32
Tratamiento n (%)	29 (91)
1era línea, n (%)	
Metilprednisolona, n (%)	26 (81)
Inmunoglobulina, n (%)	6 (19)
Plasmaferesis, n (%)	21 (66)
2da línea, n (%)	
Ciclofosfamida, n(%)	20 (62)
Rituximab, n (%)	5 (16)
Terapia Electroconvulsiva n, (%)	6 (19)
Resección de tumor/quiste 7/32, n (%)	7 (100)

La estancia hospitalaria tuvo un promedio de 48 días (IC 95% 35-60), 22 pacientes (69%) tuvieron una estancia intrahospitalaria menor a 50 días y solo el 6% de mas de 100 días. La presencia de complicaciones intrahospitalarias en general se observaron en 13 (41%) pacientes, de las cuales el 85 % fueron asociadas a neumonía y 15 % al catéter venoso central de plasmaféresis.

Durante su estancia hospitalaria, el 34 % requirió de ventilación mecánica invasiva, de los cuales solo 9 tuvieron indicación de traqueostomía por ventilación mecánica por más de 10 días y a 7 pacientes tuvieron indicación de gastrostomía. En el 37 % se observó estancia en unidad de terapia intensiva, durante su hospitalización. El tiempo de latencia para la hospitalización de los pacientes, desde el inicio de los síntomas fue de 57 días (IC 95% 1-109).

Tabla 7. Características de Hospitalización en pacientes con Encefalitis anti NMDAr

Características de Hospitalización en pacientes con Encefalitis anti NMDAr	n-32
Hospitalización n-32	
Días de estancia hospitalaria, media (IC 95%) DE	48 (35-60)±34
Igual o menor a 50 días, n (%)	22 (69)
De 51 a 100 días, n (%)	8 (25)
Mas de 100 días, n (%)	2 (6)
Complicación, n (%)	13 (41)
Neumonía, n (%)	11 (38)
En complicación 11/13, (%)	(85)
Asociada a catéter, n (%)	2 (6)
En complicación 2/13, (%)	(15)
Intervención Hospitalización n-32	
Ventilación mecánica, n (%)	11 (34)
Traqueostomía, n (%)	9 (28)
Gastrostomía, n (%)	7 (22)
Estancia en Terapia Intensiva, n (%)	12 (37)
Estancia en Psiquiatría, n (%)	20 (63)
Tiempo Inicio Síntomas / Hospitalización, días (IC 95%)DE	57 (1-109) ±153

El estado funcional del paciente al ingreso y durante su seguimiento clínico fue consignado con la escala de Rankin modificado, observándose en nuestra población Rankin al ingreso de 3 en 22 pacientes (69%), seguido de Rankin 6 en el 19% de los pacientes. El Rankin al ingreso igual o menor a 3 se observó en 30 pacientes (72%).

La puntuación de Rankin al egreso hospitalario igual o menor a 3 se presentó en 27 pacientes (84%).

El desenlace funcional con puntuación Rankin a 3 meses, igual o menor a 2 se consigno en 23 pacientes (79%) y se tuvo una defunción consignada en este tiempo de seguimiento clínico.

El Rankin a 6 meses, igual o menor a 2 se presentó en 24 pacientes (92%) y a 12 meses en 16 pacientes (89 %). Los pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad fueron 7 (22%), de los cuales 6 han tenido solo una recurrencia (86% en grupo de recurrencia). El tiempo desde el inicio de los síntomas del primer episodio de encefalitis, hasta el inicio del episodio de recurrencia fue de 51 meses (IC 95% 10-93)

Tabla 8. Estado Funcional al Ingreso y Desenlace Clínico al egreso, 3,6, y 12 meses en pacientes con Encefalitis NMDAr

Estado Funcional al Ingreso y Desenlace Clínico (escala de Rankin modificada)	
Ingreso n – 32	
Rankin modificado 2, n (%)	1 (3)
Rankin modificado 3, n (%)	22 (69)
Rankin modificado 4, n (%)	3 (9)
Rankin modificado 5, n (%)	6 (19)
Rankin modificado igual o < 3, n (%)	23 (72)
Rankin modificado 4-5, n (%)	9 (28)
Egreso n – 32	
Rankin modificado igual o < 3, n (%)	27 (84)
Rankin modificado 4-5, n (%)	5 (16)
Desenlace 3 meses n - 29	
Funcional	
Rankin modificado igual o < 2, n (%)	23 (79)
Rankin modificado 3-5, n (%)	5 (17)
Muerte, n (%)	1 (4)
Desenlace 6 meses n - 26	
Rankin modificado igual o < 2, n (%)	24 (92)
Rankin modificado 3-5, n (%)	2 (8)
Desenlace 12 meses n -18	
Rankin modificado igual o < 2, n (%)	16 (89)
Rankin modificado 3-5, n (%)	1 (6.5)
Muerte, n (%)	1 (6.5)
Recurrencia , n (%)	7 (22)
No Recurrencia n= 7	
1 Recurrencia, n (%)	6 (86)
2 Recurrencias, n (%)	1 (14)
Tiempo recurrencia, meses (IC 95%)	51 (10-93)

Durante el seguimiento de los pacientes y tras el análisis descriptivo de las variables, pudo observarse un patrón dinámico de la enfermedad de menor a mayor severidad clínica. Observándose cualitativamente tres fases clínicas de la enfermedad. La primera fase clínica, que es pre hospitalaria y se caracteriza por una o varias de los siguientes síntomas: crisis convulsivas, alteraciones en la memoria (corto plazo), alteración del habla, psicosis inicial (alucinaciones). La segunda fase clínica, en la cual ocurre el ingreso hospitalario en la mayoría de los pacientes, se caracteriza por la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas, acompañado de síntomas de la primera fase: agresividad, agitación psicomotriz, desorientación, disejecución, alteración del despertar, atención, catatonia, estatus epiléptico. La tercera fase clínica se observa al pacientes con mayor severidad, dado que el paciente puede observarse con los síntomas de las fases previas y adicionalmente se agregan Movimientos anormales (Catatonia severa, discinesias orolinguales, inclusive estatus distónico) y disautonomía: taquicardia, hipoventilación central.

En cuanto al EEG se observó una tendencia cualitativa evolutiva de las características de este, durante la progresión de la enfermedad en la hospitalización del paciente. Fase 1. Disfunción focal / actividad epiléptica focal, Fase 2. Disfunción generalizada ó actividad epiléptica generalizada, Fase 3. Grafoelementos anteriores con presencia de patrón EEG Delta Brush Extreme.

La característica evolutiva del PET-CT FDG de encéfalo, caracterizado por afección inicial de cortezas temporal y occipital, seguido de corteza parietal y frontal, y finalmente de núcleos de la base. Por lo anterior se sugieren tres fases imagenológicas del patrón del metabolismo cerebral por PET-CT FDG en relación a la progresión de la enfermedad.

Fase 1. Afección de corteza temporal (tendencia a afección predominante región medial) predominantemente con hipermetabolismo, y alteración de corteza occipital con hipometabolismo. Fase 2. Hipermetabolismo seguido de hipometabolismo en corteza parietal y frontal. Fase 3. Alteración de las cortezas en fases de hiper o

hipometabolismo en presencia de alteración del metabolismo de núcleos de la base, inicialmente hipermetabolica y finalmente hipometabolismo global, incluyendo núcleos de la base.

Esta observación cualitativa fue posible observarla, por los estudios control realizados en los pacientes durante su hospitalización, contrastándose con las características clínicas del paciente al llegar al hospital y su peor escenario clínico durante el mismo. Sin embargo no se tiene dicotomizada los síntomas del paciente por cada uno de los días de su estancia intrahospitalaria, lo que no hace posible analizar la hipótesis evolutiva observada a través de método estadístico.

ANALISIS UNIVARIADO

En el análisis univariado se observó una heterogeneidad significativa entre las variables: proteínas en LCR y puntaje de Rankin al Ingreso, Rankin al ingreso y egreso con proteínas en LCR mayor a 40 mg/dl, Rankin al ingreso y 12 meses con diferencial de pleocitosis igual o mayor a 80% de mononucleares. ($p < 0.05$, en todas ellas).

Las proteínas en LCR menor a 40 mg/dl al ingreso hospitalario del paciente, se observó como factor protector de muerte, $p=0.012$ OR 14.92 (3.93 - 58.82).

La presencia de actividad epiléptica en EEG de ingreso, se observó como un factor para ausencia de hospitalización en servicio de psiquiatría ($p=0.006$, OR 10, IC 95% 1.36-73.32). La presencia del estado epiléptico durante la hospitalización del paciente, en relación a los días de estancia intrahospitalaria mostró una distribución heterogénea $p=0.026$. La actividad epiléptica o disfunción focal en el EEG a su ingreso se observó como un factor protector para complicaciones intrahospitalarias ($p=0.027$, OR 1.74, IC 95% 1.10-2.75). La presencia de actividad epiléptica en el EEG del paciente a su ingreso, se asoció a la presentación clínica de la fase 1 ($p=0.026$, OR 9.77, IC 95% 1.43-66.86); mientras que la ausencia de la misma se asoció a complicación hospitalaria por catéter venoso central para plasmaferesis ($p=0.042$, OR 5.98, IC 95% 2.69-13.33).

No se observó asociación del patrón de EEG Delta Brush Extreme y el estado epiléptico, sin embargo llama la atención, que en los pacientes con mayor severidad del cuadro clínico de la Encefalitis NMDAr, el patrón de EEG-DBE estuvo presente.

En nuestra población esta fase clínica de la Encefalitis NMDAr, en la cual el paciente presentó mayor severidad en relación al puntaje de Rankin, clínicamente se les observó con alteración del despertar, catatonia o alteraciones del habla severas acompañado de disautonomía y discinesias con o sin crisis / estatus epiléptico. La presencia de Patrón EEG Delta Brush Extreme se asoció a mayor severidad clínica durante la hospitalización ($p=0.015$, OR 1.58 1.12 – 2.23).

Con lo anterior se analizó la asociación de la fase clínica de mayor severidad con el EEG de ingreso, estimando valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad. El valor predictivo positivo del patrón EEG-DBE para la fase de clínica de mayor severidad fue de 100%, el valor predictivo negativo fue de 52%, la sensibilidad del 36% y la especificidad del 100%.

El estado epiléptico durante la hospitalización del paciente, se asoció como factor de riesgo para puntuación de Rankin a su egreso igual o mayor a 4 ($p=0.001$, OR 21.6, IC 95% 3.0–115.29), así mismo se observó una asociación tendencial protectora para Rankin al egreso igual o mayor a 4, con la ausencia de actividad epiléptica en EEG a su ingreso ($p=0.057$).

La actividad epiléptica en el EEG de ingreso del paciente, se asoció a Rankin igual o mayor a 3 en su seguimiento a 3 meses del egreso ($p=0.018$, OR 5.11 IC 95% 5.11, 1.54-16.92), mientras que la ausencia de estatus epiléptico se asoció como factor protector para puntuación de Rankin a 3 meses del egreso igual o mayor a 3 ($p=0.020$, OR 22.22, IC 95% 1.69-333.3).

La presencia de actividad epiléptica en EEG al ingreso, se asoció como factor de riesgo para ventilación mecánica durante la hospitalización del paciente ($p=0.032$, OR 4.76, IC 95% 1.09-20.83), así como para la presencia de

gastrostomía al egreso ($p=0.026$, OR 4.76, IC 95% 1.37-16.39). La presencia de traqueostomía al egreso hospitalario, se observó con una distribución heterogénea en relación a las características del PET CT-FDG de encéfalo, por fases del estudio propuestas ($p=0.022$).

La presencia de actividad epiléptica en EEG de ingreso se asoció a Rankin a 6 meses del egreso igual o mayor a 2 ($p=0.013$, OR 6.66, IC 95% 1.59-27.89) y 12 meses ($p=0.046$, OR 6.0, IC 95% 2.45-14.76). La presencia de hipoventilación central durante la hospitalización se asoció a desenlace muerte ($p=0.02$); mientras que la presencia de estatus epiléptico se observó como factor de riesgo de desenlace muerte ($p=0.02$, OR 10, IC 95% 3.4–29.41).

La ausencia de lesión extra-temporal en la IRM de encéfalo, se asoció a una estancia hospitalaria menor a 30 días ($p=0.047$, OR 3.57, IC 95% 1.18-10.77). Las características del EEG al ingreso, se observó con una distribución heterogénea en relación a las características de PET CT-FDG de encéfalo realizado durante la hospitalización del paciente ($p=0.035$), así como con la aplicación de metilprednisolona intravenosa 1 gr/día por 5 días continuos ($p=0.032$).

En los pacientes con diagnóstico descartado de Teratoma, se observó una asociación significativa en la elección de terapia inmunomoduladora diferente a Inmunoglobulina intravenosa, ($p=0.015$, OR 6.96, IC 95% 2.08-23.25); mientras que aquellos con alteración del Lenguaje se observó mayor aplicación de ciclofosfamida intravenosa, como terapia inmunomoduladora ($p=0.008$, OR 2.33, IC 95% 1.12-4.85).

El síntoma inicial de la Encefalitis NMDAr mostró una distribución heterogénea en relación a la aplicación de metilprednisolona intravenosa por 5 días ($p=0.019$), mientras que la presencia de disautonomía tuvo una relación heterogénea con el uso de ciclofosfamida como terapia inmunomoduladora ($p=0.006$) y la aplicación de inmunoglobulina intravenosa fue heterogénea en relación a los días de estancia intrahospitalaria ($p=0.012$).

El puntaje de Rankin al ingreso igual o menor a 3, se asoció con un desenlace clínico al egreso de Rankin igual o menor a 3 ($p=0.001$, OR 2.25, IC 95% 1.08-4.67), mientras que el puntaje de Rankin al ingreso del paciente, mostró una distribución heterogénea con el puntaje de Rankin a 3 meses del egreso, igual o menor a 3 ($p<0.001$).

Un puntaje de Rankin igual o mayor a 4 al ingreso del paciente, fue asociado como factor de riesgo de Rankin igual o mayor a 2 a 6 meses del egreso ($p=0.028$, OR 5.5, IC 95% 1.66-18.15); mientras que un Rankin igual o menor a 3 al ingreso se asoció con Rankin a 6 meses del egreso igual o menor a 2 ($p=0.018$) y a Rankin a 12 meses igual o menor a 2 ($p=0.039$). El puntaje de Rankin al ingreso mostró una distribución heterogénea con el desenlace muerte ($p=0.030$).

ANÁLISIS MULTIVARIADO

En el análisis multivariado por regresión logística binaria, se identificó como factores de riesgo independientes para desenlace de puntaje Rankin al egreso igual o menor a 3, la ausencia de estatus epiléptico ($p<0.001$) y Rankin al ingreso igual o menor a 3 ($p<0.001$).

El puntaje de Rankin al ingreso igual o menor a 3, fue el factor de riesgo independiente identificado para desenlace clínico con Rankin a 3 meses igual o menor a 2 ($p<0.001$), Rankin a 6 meses igual o menor a 1 ($p=0.014$) y 2 ($p=0.003$); así como para Rankin a 12 meses igual o menor a 2 ($p=0.008$).

En el análisis actuarial por método Kaplan Meier, se observó una diferencia significativa para el desenlace de Rankin al egreso igual o menor a 3, entre pacientes comparados por presencia vs ausencia de estatus epiléptico (Log Rank test $p=0.007$), Rankin al ingreso igual o menor a 3 vs igual o mayor a 4 (Log Rank test $p=0.012$) y presencia vs ausencia de complicaciones intrahospitalarias (Log Rank test $p<0.001$).

Para el desenlace a clínico Rankin a 3 meses del egreso, se observó una diferencia significativa entre pacientes comparados por presencia vs ausencia de estatus epiléptico (Log Rank test $p=0.007$), Rankin al ingreso igual o

menor a 3 vs igual o mayor a 4 (Log Rank test $p=0.012$) y presencia vs ausencia de complicaciones intrahospitalarias (Log Rank test $p<0.001$).

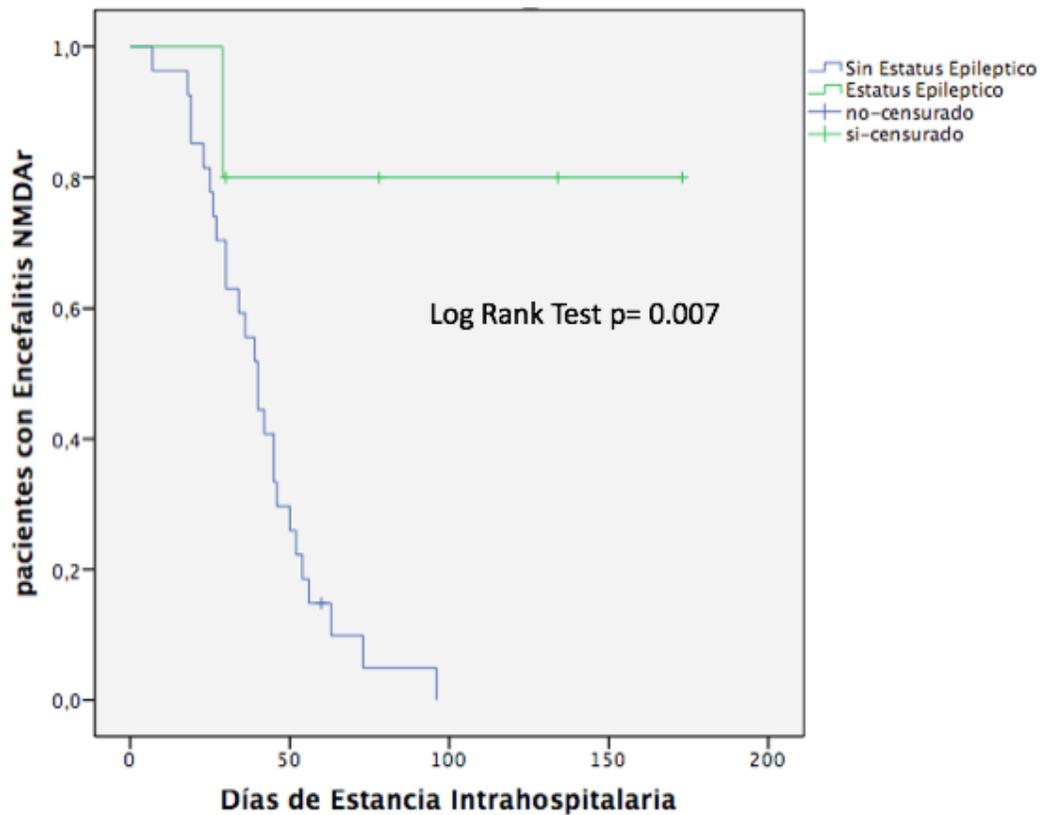


Figura. Modelo actuarial Kaplan Meier para puntaje de Rankin al egreso igual o menor / estatus epiléptico.

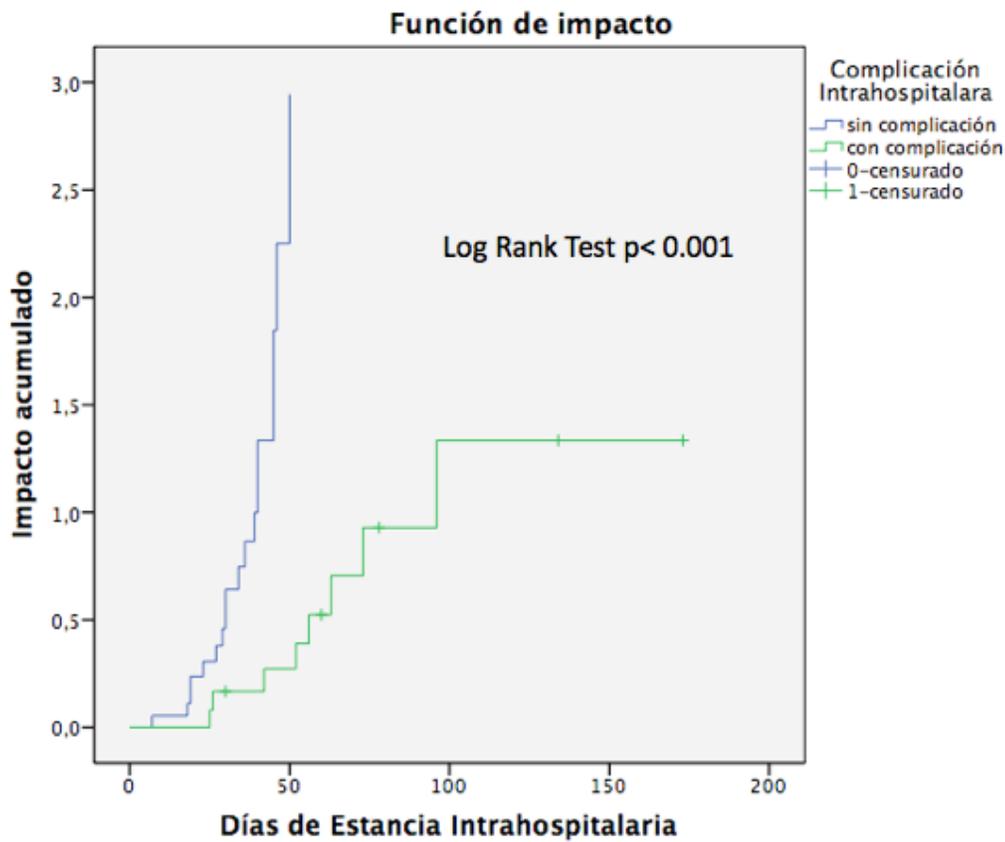


Figura. Modelo actuarial Kaplan Meier para puntaje de Rankin al egreso igual o menor 3 /complicación intrahospitalaria

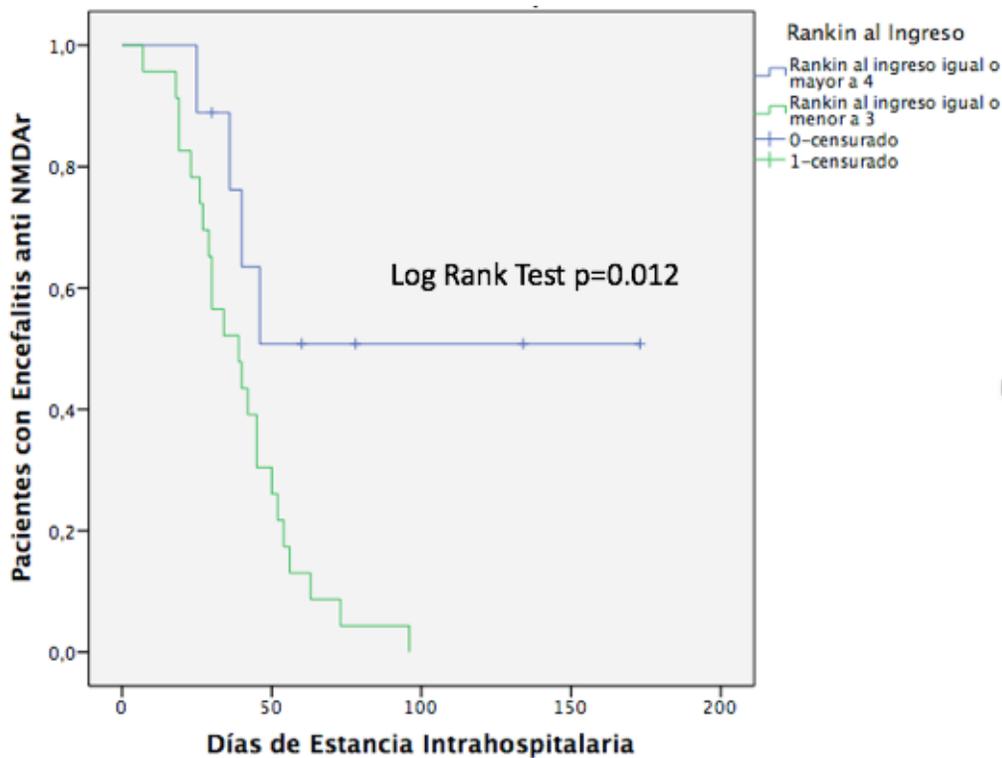


Figura. Modelo actuarial Kaplan Meier para puntaje de Rankin al egreso igual o menor 3 /Rankin al ingreso igual o menor a 3

11) CONCLUSIONES

La encefalitis autoinmune por anticuerpos anti receptor NMDA, es una entidad clínica de una década de su descripción; sin embargo se ha observado gran interés en su estudio fisiopatogenico y búsqueda de factores pronóstico que permitan orientar el manejo clínico del paciente.

La autoinmune anti NMDAr es la segunda en frecuencia, después de la encefalomiелitis diseminada aguda en población pediátrica, pero en población adulta es la más frecuente entre de encefalitis autoinmune.

En nuestra población, se observó como factores de buen pronóstico la presencia de proteínas en LCR menor a 40 mg/dl, lo cual se vio como factor protector de muerte y no había sido reportado en series previas de la enfermedad. Así mismo el Rankin al ingreso menor o igual a 3, se observó como factor predictor de Rankin al egreso igual o menor a 3, lo cual reproduce las observaciones vistas en la serie Dalmau et al. en donde el corte del Rankin para mal pronóstico fue igual o mayor 3.

Como factores de mal pronóstico observamos la presencia del patrón Delta Brush Extreme en el EEG al ingreso, lo que semeja a los resultados observados en las serie de casos de Sarah E. Schmitt, MD et al y Ahmed Abbas et al; sin embargo lo relevante de lo observado en nuestra población es que el EEG analizado es el del ingreso hospitalario. Así mismo se identificaron como factores de mal pronóstico para Rankin al egreso igual o mayor a 4, la presencia de estatus epiléptico, Rankin al ingreso igual o mayor a 4 y complicaciones durante su estancia hospitalaria. Como factor de riesgo de muerte la presencia de hipoventilación central y estatus epiléptico durante su estancia intrahospitalaria, siendo este último observado como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado.

En cuanto a la observación cualitativa del patrón evolutivo de la Encefalitis anti NMDAr tanto clínica, como por EEG y PET-CT FDG; da la pauta para nuevas hipótesis de investigación en el correlato clínico, fisiopatogenico y de estudios de gabinete. Lo anterior cabe enfatizarlo, ya que el poder estadificar al paciente a su ingreso hospitalario, nos permitiría tener mayor certeza en el plan del tratamiento del paciente de manera individualizada.

Las debilidades del presente estudio, son que los resultados reportados corresponde a una serie de casos de un hospital de tercer nivel de atención especializado en neurología y no puede generalizarse para otros centros hospitalarios en la misma ciudad o en el resto de la población mexicana.

12) REFERENCIAS

1. Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594–604.
2. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D- aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–98.
4. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–18
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–44.
6. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. 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: 899–904. 7

7. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199–214.
8. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999; 98: 427–36.
9. Wang W, Li JM, HU FY, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China. *Neurology* 2016, 23: 621–629
10. Zekeridou A, Kerantoni E, Viaccoz A, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* (2015) 262:1859–1866
11. Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655–67.
12. Maarten J. Titulaer, MD, Lindsey McCracken, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 February ; 12(2): 157–165
13. Sarah E. Schmitt, MD Kimberly Pargeon, MD Eric S. et al. Extreme delta brush, A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis, *Neurology* 2012;79:1094–1100.
14. Ahmed Abbas, Ashish Garg, Rajdeep Jain, et al. Extreme delta brushes and BIRDs in the EEG of anti-NMDA-receptor encephalitis. *Pract Neurol* 2016;16:326–327.

