



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN PACIENTES
CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-NMDA RECEPTOR EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ DE LA CIUDAD DE
MÉXICO DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2012 HASTA
DICIEMBRE 2017

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA
Felipe Alberto Gómez Avila

TUTOR DE TESIS

COAUTOR
Álvaro José Moreno Avellán

CIUDAD DE MÉXICO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Ciudad de México, Junio 2



DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ GONZÁLEZ ARAGÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

DR. ÁLVARO JOSÉ MORENO AVELLÁN
TUTOR DE TESIS

Dedicado a la vida, que conspira con sus vericuetos para llegar hasta aquí.

Agradezco a:

Dios por la oportunidad de realizar un anhelado sueño.

Mi familia por su apoyo incondicional desde la distancia la cual fue mi fuerza.

Mis maestros, amigos y compañeros, con las cuales viví durante estos años muchos momentos que guardaré en mi memoria con gran cariño y aprecio.

A México, un país que me abrió sus brazos y me acogió como el mejor anfitrión estos años.

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN
PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-NMDA RECEPTOR EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO
SUAREZ DE LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO
COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2012 HASTA DICIEMBRE 2017**

RESUMEN:

Introducción: La encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor es producida por una reacción autoinmune contra la subunidad GluN1 del receptor ionotrópico neuronal de NMDA. El emergente conocimiento de su etiología, diagnóstico, tratamiento y factores pronóstico, así como la presencia frecuente de crisis convulsiva, como de síntomas psiquiátricos se hace necesario identificar las alteraciones halladas en el registro electroencefalográfico (EEG), así como, la utilidad de EEG en el contexto de la enfermedad que permita esclarecer e identificar patrones que quizás sean factores pronósticos en el grado de discapacidad funcional y tiempo de hospitalización. **Objetivo:** Caracterizar los diferentes patrones electroencefalográficos en los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor, ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” en ciudad de México durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 a diciembre de 2017. **Métodos:** Estudio descriptivo observacional de tipo serie de casos retrospectivo de 45 pacientes con encefalitis anti-NMDA receptor, admitidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” (INNN MVS) durante los últimos 6 años. Se evaluaron los patrones electroencefalográficos hallados en el EEG inicial durante su estancia hospitalaria. Se relacionaron: sRM de ingreso, egreso, última consulta, síntomas iniciales y algunas variables sociodemográficas. **Resultados:** 37 pacientes (92.5 %) de la muestra, presenta alguna anomalía en el registro EEG inicial. El patrón más frecuentemente fue la disfunción generalizada severa (52.5%) seguida de la moderada en un (35%) para un 87.5% del total. La

mayoría en edades comprendidas entre los 15 a 38 años. Se evidencia una tendencia que mayor grado en la sRM, mayor será el grado de disfunción generalizada. El DBE se evidenció en un 11.1% de la muestra. El tiempo de hospitalización promedio fue de 3.2 meses (\pm 2.4 DE). Los síntomas iniciales más frecuentes son los síntomas neuropsiquiátricos 93.3%. El 51.1% dos síntomas concomitantes y 44% tres síntomas. **Conclusiones:** La anormalidad del EEG es muy frecuente en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor desde su ingreso y se observa una tendencia que a mayor sRM, mayor grado de disfunción presentará.

Palabras clave: Encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor; Electroencefalograma; EEG.

ABSTRACT:

Introduction: Autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis is produced by an autoimmune reaction against the GluN1 subunit of the neuronal ionotropic NMDA receptor. The emerging knowledge of its etiology, diagnosis, treatment and prognostic factors, as well as the frequent presence of seizures, as well as psychiatric symptoms, make it necessary to identify the alterations found in the electroencephalographic record (EEG), as well as the usefulness of EEG in the context of the disease that allows to clarify and identify patterns that may be prognostic factors in the degree of functional disability and hospitalization time. **Objective:** To characterize the different electroencephalographic patterns in patients with autoimmune encephalitis by anti-NMDA receptor, admitted to the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suarez" in Mexico City during the period of time from January 2012 to December 2017. **Methods:** Observational descriptive study of a retrospective case series of 45 patients with anti-NMDA receptor encephalitis, admitted to the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suarez" (INNN MVS) during the last 6 years. The electroencephalographic patterns found in the initial EEG were evaluated during their hospital stay. They were related: sRM of income, egress, last consultation, initial symptoms and some sociodemographic variables. **Results:** 37 patients (92.5%) of the sample presented some abnormality in the initial EEG registry. The most frequent pattern was severe generalized dysfunction (52.5%) followed by moderate dysfunction in one (35%) for 87.5% of the total. The majority in ages between 15 to 38 years. There is evidence that a greater degree of sRM, the greater the degree of generalized dysfunction. The DBE was evidenced in 11.1% of the sample. The average hospitalization time was 3.2 months (± 2.4 SD). The most frequent initial symptoms are the neuropsychiatric symptoms 93.3%. The 51.1% had two concomitant symptoms and 44% three symptoms. **Conclusions:** EEG abnormality is very frequent in patients with autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis since their admission and a tendency is observed that the higher the sRM, the greater the degree of dysfunction will be.

Keywords: Autoimmune encephalitis anti-NMDA receptor; Electroencephalogram; EEG

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Índice de tablas.....	X
Índice de gráficos.....	XI
Lista de abreviaturas.....	XII

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Planteamiento del problema.....	14
2. Formulación del problema.....	15
3. Justificación.....	15
4. Objetivos de la investigación	
4.1. Objetivo general.....	17
4.2. Objetivos específicos	17
5. Planteamiento de hipótesis	18
6. Marco teórico	18
7. Antecedentes.....	29

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño	35
Procedimientos	39

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Resultados	42
Conclusiones	63
Recomendaciones	67

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
---	----

ANEXOS

Escala de Rankin modificado	73
--	----

ÍNDICE DE TABLA

	Página
Tabla N°1. Síntomas de la fase hipocinética.....	23
Tabla N°2. Criterios diagnósticos de Encefalitis anti-NMDA receptor.....	24
Tabla N°3. Términos de Búsqueda.....	29
Tabla N°4. Antecedentes.....	31
Tabla N°5. Cruzada sRS ingreso/ sRS egreso.....	43
Tabla N°6. sRS Ingreso/ Síntomas iniciales.....	44
Tabla N°7. sRS Ingreso/Deterioro del estado de conciencia.....	45
Tabla N° 8. sRS Ingreso/Convulsiones clínicas.....	45
Tabla N° 9. sRS Ingreso/Inestabilidad autonómica.....	46
Tabla N° 10. sRS Ingreso/Hipoventilación.....	46
Tabla N° 11. Tres síntomas iniciales más comunes.....	48
Tabla N° 12. Tiempo de hospitalización (meses).....	49
Tabla N° 13. Tiempo de hospitalización (estadístico descriptivo).....	50
Tabla N° 14. Tiempo de hospitalización/ sRS ingreso.....	51
Tabla N° 15. Disfunción generalizada/ sRS ingreso.....	52
Tabla N°16. Disfunción generalizada/ Sexo del paciente.....	53
Tabla N° 17. Edad del paciente/Disfunción generalizada.....	54
Tabla N° 18. Edad del paciente/ sRS ingreso.....	56
Tabla N°19. sRS ingreso/ Sexo del paciente.....	57
Tabla N°20. Correlaciones sRS ingreso/Egreso/última consulta.....	60

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico N° 1. sRS de ingreso/ sRS egreso.....	43
Gráfico N° 2. Tiempo de hospitalización.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

- **NMDA:** N-metil- D- aspartato.
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
- **INNN:** Instituto de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”.
- **sRS:** Escala de Rankin modificado.
- **MOG:** Glicoproteína de la mielina del oligodendrocito.
- **ADEM:** Encefalomiелitis Aguda Diseminada.
- **NMO:** Neuromielitis Óptica.
- **AQP-4:** Acuaporina 4.
- **IgG:** Inmunoglobulina G.
- **VHS:** Virus de Herpes simple.
- **IFI:** Inmunofluorescencia indirecta.
- **IVIG:** Inmunoglobulina endovenosa.
- **FLAIR:** Recuperación de inversión atenuada del fluido.
- **EEG:** Electroencefalograma.
- **BIRDs:** Descargas rítmicas ictales breves.
- **TEC:** Terapia Electroconvulsiva.
- **MMSE:** Examen minimal.
- **DeCS:** Descriptor en ciencias de la salud.
- **MeSH:** Medical Subject Headings.
- **Emtree:** Embase subject headings.
- **NMDAr o NMDARE:** Receptor de NMDA.
- **GRDA:** Actividad delta rítmica generalizada.
- **EDB:** Delta Brush Extremo.
- **NCSE:** Estado epiléptico no convulsivo.
- **BDRP:** Relación beta delta.

- **UTI:** Unidad de Terapia Intensiva.
- **SPPS:** Statistical Package for the Social Sciences
- **KM:** Kaplan y Meier
- **LRT spv:** Log-Rank Test

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio tiene como objetivo central caracterizar cuales son los patrones electroencefalográficos en los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor que ingresan al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” y su asociación con un mal pronóstico funcional. Mediante un modelo de investigación descriptivo tipo serie de casos retrospectivo asociando algunas variables sociodemográficas, síntomas iniciales, grado de discapacidad en las actividades de la vida diaria y tiempo de hospitalización.

El estudio se llevaría a cabo a partir de pacientes con clínica sugestiva del cuadro clínico además de la presencia de anticuerpos anti-NMDA en LCR. La muestra se identificará por medio de las estadísticas del archivo central donde reposan todos los expedientes con diagnóstico de egreso de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor y posterior revisión de expediente en físico y electrónico según sea el caso en búsqueda de las variables a estudiar, finalmente se revisará el trazo electroencefalográfico a partir de los archivos del servicio de Neurofisiología clínica del INNN. Como instrumento se llenará una base de datos que registren todos los atributos antes mencionados.

La encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor puede conceptualizarse con una enfermedad inmunológica en la mayoría de los casos de naturaleza paraneoplásica, que debido a su relativo reciente descubrimiento hace necesario caracterizar el rendimiento del

electroencefalograma como herramienta, útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Los patrones electroencefalográficos descritos en la literatura en este tipo de enfermedad permite evidenciar la alta frecuencia de anomalía encontrada, así como el Delta Brush Extreme patrón típico encontrado asociado a mal pronóstico y aumento de la estancia hospitalaria.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los patrones electroencefalográficos en los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor que ingresan al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” y existe alguno de ellos asociado estancia prolongada o a mal pronóstico funcional?

3. JUSTIFICACIÓN:

La presente investigación pretende hacer un análisis y una interpretación en relación a la caracterización de los diferentes patrones electroencefalográficos encontrados en los pacientes con encefalitis por anti-NMDA receptor de los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco” de la Ciudad de México, así como establecer su presencia y distribución de frecuencia, mediante un estudio observacional de tipo serie de casos retrospectivo.

Con el fin de ofrecer recomendaciones y propuestas que propicien la realización de nuevos estudios. Es conveniente realizar el estudio debido a que no existen estudios de la caracterización de los patrones electroencefalográficos en la población mexicana, además las limitaciones de los estudios publicados con una muestra aún muy pequeña para poder obtener adecuadas conclusiones, que ofrezcan orientaciones a la comunidad médica sobre prácticas eficaces, en relación con las características electroencefalográficas encontradas en pacientes mexicanos con encefalitis por anti-NMDA receptor y el pronóstico funcional de los mismos.

Asimismo, responder a una necesidad actual de detectar los diferentes patrones electroencefalográficos en pacientes con encefalitis por anti-NMDA receptor en la población mexicana.

Igualmente aporta un alto valor teórico que redundará en implicaciones prácticas, debido a que la investigación realizada sirve para determinar si algún patrón electroencefalográfico está relacionado en nuestra población con dicha comorbilidad.

Además, para revisar y modificar diferentes protocolos de manejo en la encefalitis por anti-NMDA receptor en relación con diferentes variables como: Género, Edad de presentación, tiempo de realización de electroencefalograma, presencia de crisis epilépticas, entre otras variables.

Por lo demás, la investigación es viable ya que se tiene acceso a todos los registros electroencefalográficos realizados durante la estancia, así como, la historia clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”, para llevar a

cabo la recolección de la muestra, previa autorización por sus autoridades para la realización del estudio.

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los diferentes patrones electroencefalográficos en los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor, ingresados en el instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” en ciudad de México durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 a diciembre de 2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el patrón electroencefalográfico más frecuentemente hallado en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor.
2. Relacionar los diferentes patrones electroencefalográficos hallados con la edad, género.
3. Establecer cuál es el tiempo de hospitalización promedio de este tipo de pacientes.
4. Determinar si existe algún patrón electroencefalográfico relacionado con un mayor grado de discapacidad mediante la escala de Rankin modificado.
5. Establecer si el patrón Delta Brush Extreme en la serie de pacientes se relaciona a mayor tiempo de hospitalización.

6. Determinar cuáles son los síntomas iniciales más frecuentes encontrados en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor.
7. Establecer cuáles son los determinantes más significativos para el egreso de un paciente luego de su padecimiento.
8. Determinar que variables tenidas en consideración en el estudio modifican el tiempo de hospitalización.

5. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

“Existen patrones electroencefalográficos en los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor asociados a una larga estancia hospitalaria y un mal pronóstico funcional.”

6. MARCO TEÓRICO

La encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor es una forma aguda (menor a 3 meses) de encefalitis producida por una reacción autoinmune contra la subunidad GluN1 del receptor ionotrópico neuronal de NMDA. Es considerada una forma de encefalitis límbica y paraneoplásica, descrita inicialmente en el 2007 asociada a teratomas ováricos(6). Usualmente puede afectar a mujeres en edad reproductiva en una razón 4:1 mujer a hombre respectivamente, sin embargo, puede ocurrir en hombres a cualquier edad. Generalmente los síntomas psiquiátricos predominan y progresan desde disfunción al hablar, ideas

delirantes, depresión, catatonía, no obstante existen algunas otras afecciones que se pueden ver en el cuadro como las discinesias, déficit en la memoria, inestabilidad autonómica y alteración del estado de conciencia (7). Es más común en adultos jóvenes donde se reporta cerca del 95% en menores de 45 años(8).

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente la incidencia es de 5-10 por cada 100.000 personas/ año tienen en encefalitis en países de altos ingresos(7), sin embargo, se ha reportado que el 4% de todas las encefalitis presentan anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato el cual es el más común de las encefalitis autoinmunes(9).

Además, se ha asociado a otras condiciones subyacentes como: 0-5% en tumores en niños menores de 12 años (más a menudo a un tumor testicular de células germinales), 58% de mujeres mayores de 18 años (usualmente a teratoma ovárico) y 23% de los adultos mayores de 45 años (usualmente carcinomas)(7)(9), lo que hace que sea considerado una manifestación paraneoplásica inicial y luego del diagnóstico confirmado es perentorio realizar un rastreo en busca de una neoplasia primaria en uno de estos lugares.

Pese a esto cerca del 4% de los pacientes con encefalitis anti-NMDA receptor se ha reportado que pueden desarrollar 2 diferentes síndromes los cuales pueden ocurrir bien sean separadamente o simultáneamente como síndromes relacionados con la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito” (MOG-related syndromes) y síndromes relacionados con acuaporinas 4 (AQP-4). El primero de ellos como un subtipo de enfermedades desmielinizantes inflamatorias en el cual los anticuerpos han sido notados en la

encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), neuromielitis óptica seronegativa antiacuporina-4, neuritis óptica y encefalomielitis desmielinizante multifásica o presentar una superposición entre ADEM y NMO con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor(7)(10).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Como es considerada una enfermedad paraneoplásica, el examen inmunológico del tumor muestra la presencia de tejido nervioso con la expresión receptores de NMDA (11) por lo cual la obtención de anticuerpos anti-NMDA en líquido cefalorraquídeo y/o sangre asociado a síntomas clínicos hace el diagnóstico. No obstante, aún no está claro el papel de los anticuerpos en el desarrollo del cuadro, aún más en los pacientes sin tumor detectado.

El receptor NMDA es un receptor ionotrópico que consta de cuatro subunidades. Dos de ellas son de tipo GluN1, que se une al coagulante de glicina. Las otras dos subunidades GluN2 y GluN3, esta última una variante de la segunda(7). El receptor ionotrópico se activa cuando el glutamato (o D-serina) son enlazados, así da como resultado una apertura de su canal con la correspondiente permeabilidad a los cationes. Así entonces, se forma debido a una condición inmunogénica anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra la subunidad gluN1(12), esta condición demostrada en animales, como en humanos conduce a una internalización del receptor, lo que conlleva a una disminución en la superficie celular de los mismos con la consiguiente reducción para su activación(13), sin embargo se ha

demostrado que este proceso de regulación a la baja de los receptores a nivel de la superficie celular depende de los títulos del anticuerpo presentes y además que el proceso es reversible si los anticuerpos son eliminados(14).

Lo cual permite evidenciar que los síntomas son debidos a una hipofunción del receptor que conlleva a una actividad sináptica glutamatérgica reducida presentando cambios en el comportamiento, percepción, cognición, paranoia y ansiedad concordante con los hallazgos de esta serie caracterizada, además de compartir esta hipótesis de hipofunción con la esquizofrenia(15), dichos síntomas son vistos en el efecto farmacológico de antagonistas no competitivos como la fenciclidina y su derivado la ketamina entre otros(16).

Sin embargo hay casi una mitad de pacientes que no se detecta neoplasia primaria por lo cual se sugiere que pueden existir otros mecanismos inmunológicos, así existen estudios que describen la existencia de receptores de NMDA incluso en ovarios normales en ausencia de neoplasia (teratoma)(17).

Algunos pacientes muestran síntomas de una infección anterior bien sea herpética(18), y posteriormente debutar con síntomas psiquiátricos y neurológicos que podrían explicarse por una reacción cruzada con IgG, a pesar de que existen pocas evidencias que anticuerpos periféricos atraviesen la barrera hematoencefálica, quizás el proceso inflamatorio previo permite la permeabilidad a estas moléculas.

Finalmente, los anticuerpos contra epítopes lineales de GluN2 y GluR épsilon 2 no son específicos para la enfermedad clínica(7)(19).

CUADRO CLÍNICO

Generalmente presenta un inicio agudo (<3 meses) de un comportamiento psiquiátrico anormal caracterizado por una disfunción paulatina del lenguaje, discinesias, déficit de memoria, inestabilidad autonómica y disminución del nivel de conciencia(7).

En los adolescentes y adultos cerca del 70 % usualmente presentan una fase prodrómica de unos 5 a 14 días, que incluyen hipoprosexia, fiebre, malestar general, náusea, diarrea, emesis y cefalea que suele asociarse antes del resto de síntomas a un síndrome viral(6). Además, puede progresar a una “fase psicótica” que se caracteriza por comportamiento anormal como: psicosis, delusiones, alucinaciones, heteroagresividad o catatonia con actividad motora innecesaria, negativismo extremo, posturas extrañas, muecas, ecopraxia y ecolalia(3).

La irritabilidad, el insomnio suelen ser muy prevalentes durante el cuadro clínico, donde posteriormente presenta una “fase de no respuesta” caracterizada por disfunción en el lenguaje, discinesias, déficit de memoria, disminución del nivel de conciencia e inestabilidad autonómica, esta última caracterizada por presentar arritmias cardíacas, hipo o hipertensión, hiper o hipotermia.

Asimismo, algunos pacientes pueden presentar convulsiones en cualquier momento del cuadro pero son más frecuentes en hombres a menudo jóvenes(20). Usualmente convulsiones generalizadas tónico-clónicas que pueden ser refractarias a manejo y requerir múltiples anticonvulsivantes y admisiones hospitalarias para el correspondiente monitoreo; en niños es más frecuente presentar estas convulsiones en concomitancia con movimientos

anormales(7). Los más frecuentes son corea, movimientos estereotipados, ataxia, distonía de una extremidad, distonía oromandibular y otros menos frecuentes miorritmia facial, blefaroespasmos, opistótonos, atetosis, y temblor (21).

Así mismo, independiente de la edad, la gran mayoría de los pacientes tienen una fase “hipocinética” de 3 a 4 semanas de duración definida por 4 o más de los siguientes síntomas:

Tabla1. Síntomas de la fase hipocinética >4 o más síntomas (7)(20)

Comportamiento y cognición anormales

Déficit de memoria

Trastornos del lenguaje

Convulsiones

Movimientos anormales

Discinesias orofaciales, de las extremidades o del tronco

Pérdida de la conciencia o Disfunción autonómica

Hipoventilación central

Ataxia cerebelosa o hemiparesia

DIAGNÓSTICO

En realidad, al ser una enfermedad de relativamente reciente diagnóstico el curso prolongado de los síntomas pueden en algunas ocasiones retrasar el diagnóstico y tratamiento(3).

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de Encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor (7)

Sospecha probable de Encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor sí: Cualquiera de los 3 criterios están presentes:

- Inicio rápido (<3 meses) de ≥ 4 o más de los siguientes grupos mayores de síntomas.
 1. Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva.
 2. Disfunción en el lenguaje (presión del habla, reducción verbal, mutismo).
 3. Convulsiones.
 4. Trastornos del movimiento, discinesias, rigidez o posturas anormales.
 5. Disminución del nivel de conciencia.
 6. Disfunción autonómica o hipoventilación central.
- ≥ 1 de los siguientes estudios de laboratorio.
 1. Actividad lenta, desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica, delta en cepillo extremo.
 2. LCR: Pleocitosis, bandas oligoclonales, con exclusión razonable de otros trastornos.

La presencia de 3 grupos de los síntomas anteriores en pacientes con teratoma confirma la Encefalitis Autoinmune Definitiva anti-NMDA receptor, después de una exclusión razonable de otros trastornos o si se cumplen AMBOS de los siguientes:

1. ≥ 1 de 6 grupos principales de síntomas.
2. Anticuerpos anti-GluN1 de inmunoglobulina G (IgG).

Asimismo, es posible una concomitancia con el virus de herpes simple (VHS), por lo cual se deben realizar en LCR para VHS en todos los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor.(18)

Se deben realizar pruebas séricas para anticuerpos anti-NMDA receptor mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), además de las obtenidas en LCR, debido a que existe un importante riesgo de falsos positivos y negativos, sí solo se usa la concentración de anticuerpos en suero, ya que la obtención en LCR ha mejorado la correlación con el curso

clínico en comparación con los de anticuerpos séricos, además se ha informado que hasta el 14% de los pacientes que presentan anticuerpos séricos negativos, son positivos en LCR (7)(12).

Cabe anotar, es necesario medir los anticuerpos en LCR antes de iniciar el tratamiento activo con plasmaféresis, inmunoglobulina (IVIG) o rituximab, ya que pueden alterar la expresión de anticuerpos(6). También en pacientes con encefalitis herpética recurrente, ya que un 20% de los pacientes que sufrieron una encefalitis herpética presentan síntomas a las pocas semanas o más raramente meses después de la infección viral sobre todo en niños y adultos jóvenes caracterizado por síntomas psiquiátricos (7).

Otros hallazgos asociados descritos en el LCR están pleocitosis linfocítica, la cual es común al inicio de la enfermedad. Las bandas oligoclonales están presentes hasta en el 60% especialmente después de la enfermedad e hiperproteíorraquia en el 33% (6) (22).

Las neuroimágenes son imprescindibles en el cuadro clínico, es por esto que la resonancia magnética cerebral (MRI) puede mostrar una señal en hiperintensa en las secuencias de recuperación de inversión atenuada de fluido (T2-FLAIR) en uno o ambos lóbulos temporales que se han reportado hasta en el 50% de los pacientes, además otros hallazgos descritos como hiperintensidades en secuencias ponderadas en T2 en la corteza cerebelosa, cerebral, regiones subcorticales, ganglios basales o tallo cerebral. Se ha reportado un realce meníngeo en 10 al 15% y en una minoría aparentes lesiones desmielinizantes transitorias(6)(20).

De acuerdo con el género y la edad, es necesario en el caso de las mujeres descartar un teratoma ovárico, mediante un ultrasonido pélvico, en busca de masas y determinar el

origen de ésta. De encontrarse es necesario llevar a una tomografía abdominal con atenuación grasa y evidenciar si existe la presencia de quistes con o sin calcificación en la pared, ya que el teratoma quístico maduro presenta estas características.

La resonancia magnética (MRI) puede identificar un teratoma maduro, pero no puede diferenciar entre un teratoma de un quiste hemorrágico o de endometriosis, a menos que se realice un protocolo especial para determinar la etiología por parte del operador (6).

Finalmente, el electroencefalograma (EEG) es una herramienta en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad que es altamente sensible pero poco específica debido a que la gran mayoría de los patrones electroencefalográficos son inespecíficos para la enfermedad.

No obstante, el delta en cepillo extremo (*delta brush extreme*) en pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, se caracteriza por una actividad delta rítmica de 1 a 3 Hz, con brotes superimpuestos de frecuencia beta de 20-30 Hz y asociado en las series iniciales hasta en un 30.4% de los casos, correlacionándose con un mayor tiempo de hospitalización y peor escala de Rankin modificado, en comparación con los pacientes que no presentaron este patrón(1). Sin embargo, en otras publicaciones se ha considerado un patrón ictal pues se ha asociado su presencia a convulsiones (23).

Más del 90% de todos los registros EEG tomados en pacientes durante el estado inicial de la enfermedad son anormales, presentando diferentes patrones electroencefalográficos que van desde el enlentecimiento difuso o focal (patrón más frecuente)(5), así como crisis electrográficas, actividad Interictal, actividad rítmica paroxística de inicio abrupto que evoluciona en frecuencia y amplitud, que se caracteriza por presentar una duración

usualmente menor a 5 segundos y se diferencia de una crisis electrográfica porque no cumple el tiempo de 10 segundos establecido(24). En pacientes críticamente enfermos se denominan descargas rítmicas ictales breves (BIRDS)(25).

TRATAMIENTO

La evaluación de la eficacia del tratamiento es limitada pues la mayoría es sustentado en pequeñas series de casos, no existen pautas sólidas, los tratamientos a menudo se combinan y se repiten(22). No existen guías establecidas. Sin embargo, si el paciente presenta criterios para encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor PROBABLE o DEFINITIVA es necesario tratar con Aciclovir hasta que la encefalitis por herpes simple sea descartada de los probables diagnósticos.

La primera línea de tratamiento es la inmunoterapia e incluye los corticosteroides solos o en combinación con la inmunoglobulina endovenosa (IVIG) o plasmaféresis. Los pulsos de esteroides generalmente son de 1 gramo por 3 días seguido de altas dosis de prednisolona oral que paulatinamente se irán disminuyendo en un plazo de 6 a 12 meses.

Posteriormente se puede considerar una segunda línea de tratamiento como: Rituximab, ciclofosfamida o en combinación. Para pacientes en quienes no demuestran una mejoría sostenida dentro de 4 semanas al inicio de la terapia inicial o posterior a exéresis del tumor.

Existe un manejo adicional que ira en relación a si existe dentro del cuadro crisis convulsivas o existen criterios de estado epiléptico que es la terapia anticonvulsivante múltiple frecuentemente requerida para el control de crisis convulsivas.

El tratamiento con antipsicótico puede ser requerido para el delirio, con dosis bajas, aunque puede ensombrecer el diagnóstico con un síndrome neuroléptico maligno. La catatonía se puede tratar con bajas dosis de Lorazepam, pero pueden empeorar el delirio y por último la terapia electroconvulsiva (TEC)(20) .

Usualmente los pacientes pueden presentar estancias hospitalarias prolongadas entre los 2 a 14 meses y monitoreo avanzado en cuidados intensivos debido a la disfunción autonómica, hipoventilación central, convulsiones y trastornos de movimiento(7)(22).

Infortunadamente, no existe consenso para saber cuál es la herramienta más útil para evaluar los resultados de tratamiento, así en la gran mayoría de publicaciones la más usada es la escala de Rankin modificado(mRS), sin embargo, algunos autores refieren la combinación con el examen mental mini mental (MMSE)(26).

El beneficio de la inmunosupresión crónica en las recaídas no ha sido estudiada(22)(20).

PRONÓSTICO

Se ha demostrado que existe un mejor resultado cuando el tumor es diagnosticado y tratado en un tiempo menor a 4 meses después del desarrollo de los síntomas neurológicos(19)(22).

La mortalidad reportada se encuentra en el 4%, usualmente debido a trastornos cardiacos, respiratorios o infecciones asociadas al soporte del cuidado intensivo(9). La recuperación es muy lenta e impredecible generalmente \geq a 3 años. Los pacientes no siempre retornan

completamente a su función motora y cognitiva basal(20). Suelen persistir con disfunción ejecutiva involucrando inatención, apatía, reducción del lenguaje y afecto aplanado(22).

Las recaídas pueden ocurrir entre un 20 a 25% de los casos en un tiempo entre los 3 meses a 9 años después del episodio inicial y sucede más comúnmente en: pacientes no tratados con inmunoterapia durante el primer episodio, sin exéresis de la neoplasia y su presentación más común es la disfunción del lenguaje, síntomas psiquiátricos, convulsiones, disprosexia o alteración del estado de conciencia(20)(22)(26).

7. ANTECEDENTES

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, y Embase®; utilizando el tesoro Medical Subject Headings (MeSH) y Embase subject headings (Emtree) respectivamente y palabras o términos clave en idioma español e inglés en el Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS). Posteriormente se procedió a realizar intersección con términos neurofisiológicos relacionados mediante tesauros encontrados en DeCS y enlazados por PubMed Search Builder como: EEG, Electroencephalogram, Electroencephalograms. Finalmente se filtró por estudios en humanos. Dejando los 5 más representativos y similares que describían el estado del arte para la investigación en cuestión. (Tabla 3)

Ingles (MeSH)	Español (MeSH)
Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Anti N Methyl D Aspartate Receptor Encephalitis	Encefalitis Anti-Receptor de N-Metil-D-Aspartato Encefalitis Anti-Receptor de NMDA Encefalitis Anti-Receptor N-Metil-D-Aspartato Encefalitis Anti-Receptor NMDA

Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitides	Encefalitis Anti-Receptores de NMDA
Encephalitides, Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor	Encefalitis Anti-Receptores NMDA
Encephalitis, Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor	Encefalitis Antirreceptor de NMDA
Anti-NMDA Receptor Encephalitis	Encefalitis Antirreceptor NMDA
Anti NMDA Receptor Encephalitis	Encefalitis Antirreceptores de NMDA
Anti-NMDA Receptor Encephalitides	Encefalitis Antirreceptores NMDA
Encephalitides, Anti-NMDA Receptor	Encefalitis Asociada a Anticuerpos Antirreceptor de NMDA
Encephalitis, Anti-NMDA Receptor	Encefalitis Asociada a Anticuerpos Anti-Receptor de NMDA
Receptor Encephalitides, Anti-NMDA	Encefalitis por Anticuerpos Anti-NMDAR
Receptor Encephalitis, Anti-NMDA	Encefalitis por Anticuerpos Anti-Receptor de N-Metil-D-Aspartato
Anti-NMDAR Encephalitis	Encefalitis por Anticuerpos Anti-Receptor de NMDA
Anti NMDAR Encephalitis	Encefalitis por Anticuerpos Antirreceptor de N-metil-D-Aspartato
Anti-NMDAR Encephalitides	Encefalitis por Anticuerpos Antirreceptor de NMDA
Encephalitides, Anti-NMDAR	Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor anti-N-metil-D-aspartato
Encephalitis, Anti-NMDAR	Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor de NMDA
Non-paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis	Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil-D-Aspartato
Non paraneoplastic Anti N Methyl D Aspartate Receptor Encephalitis	Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor NMDA
Non-paraneoplastic Anti-NMDAR Encephalitis	Encefalitis por Antirreceptor N-Metil-D-Aspartato
Anti-NMDAR Encephalitides, Non-paraneoplastic	Encefalitis por Antirreceptor de NMDA
Anti-NMDAR Encephalitis, Non-paraneoplastic	Encefalitis por Antirreceptores de NMDA
Encephalitides, Non-paraneoplastic Anti-NMDAR	
Encephalitis, Non-paraneoplastic Anti-NMDAR	
Non paraneoplastic Anti NMDAR Encephalitis	
Non-paraneoplastic Anti-NMDA	

Encefalitis	
Non-paraneoplastic Anti-NMDA Receptor Encephalitis	
Non paraneoplastic Anti NMDA Receptor Encephalitis	
Paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis	
Paraneoplastic Anti N Methyl D Aspartate Receptor Encephalitis	
Paraneoplastic Anti-NMDAR Encephalitis	
Anti-NMDAR Encefalitis, Paraneoplastic	
Anti-NMDAR Encephalitis, Paraneoplastic	
Encefalitis, Paraneoplastic Anti-NMDAR	
Encephalitis, Paraneoplastic Anti-NMDAR	
Paraneoplastic Anti NMDAR Encephalitis	
Paraneoplastic Anti-NMDAR Encefalitis	
Paraneoplastic Anti-NMDA Receptor Encephalitis	
Paraneoplastic Anti NMDA Receptor Encephalitis	

Lugar y fecha	Autores	Título	Resumen (tabla 4)
USA, 2012.	Schmitt Sarah et al.	Extreme Delta Brush	<p>Objetivos: Determinar los patrones continuos de EEG (EEGc) que pueden ser exclusivos de la encefalitis por el receptor NMDA (NMDAr) en una serie de pacientes adultos con este trastorno.</p> <p>Métodos: Evaluamos los datos clínicos y de EEG de 23 pacientes adultos hospitalizados con encefalitis anti-NMDAr que se sometieron a la monitorización de EEGc entre enero de 2005 y febrero 2011 en 2 grandes centros médicos académicos.</p> <p>Resultados: Veintitrés pacientes con encefalitis anti-NMDAR se sometieron a una mediana de 7 (rango 1 a 123) días de monitorización de EEGc. La mediana de la duración de la hospitalización fue de 44 (rango 2 - 200) días. La personalidad o los cambios de</p>

			<p>comportamiento (100%), los trastornos del movimiento (82.6%) y las convulsiones (78.3%) fueron los síntomas más comunes. Siete de 23 pacientes (30.4%) tenían un único patrón electrográfico, que llamamos "Extreme delta brush" debido a su parecido con las formas de onda que se ven en los neonatos prematuros. La presencia de extreme delta brush se asoció con una mayor hospitalización prolongada (media de $128,3 \pm 47,5$ frente a $43,2 \pm 39,0$ días, $p= 0,008$) y un aumento de los días de monitorización de EEGc (media de $27,6 \pm 42,3$ frente a $6,2 \pm 5,6$ días, $p= 0,012$). La puntuación modificada de la escala de Rankin mostró una tendencia hacia peores puntuaciones en pacientes con el patrón de Extreme delta brush (media 4.0 ± 0.8 frente a 3.1 ± 1.1, $p= 0.089$).</p> <p>Conclusiones: El Extreme delta brush es un nuevo hallazgo de EEG visto en muchos pacientes con encefalitis anti-NMDAR. La presencia de este patrón se asocia con una enfermedad más prolongada. A pesar de que la especificidad de este patrón no está clara, su presencia debería plantear la consideración de este síndrome.(1)</p>
Brasil 2014	Pereira da Silva, Francisco et al.	Monitoreo EEG en seriado y prolongado en encefalitis por anti-N-Metil-D-Aspartato receptor	<p>Objetivo: Describir los hallazgos electroencefalográficos seriados (EEG) de tres pacientes con encefalitis anti-NMDAR</p> <p>Métodos: Tres mujeres (de 15 a 34 años) con encefalitis confirmada por NMDAR fueron sometidas a registros seriados de EEG. Se realizó un EEG continuo durante 72 h en un caso y se obtuvo un control de video-EEG de 3 días en dos casos.</p> <p>Resultados: Se encontró actividad delta rítmica generalizada (GRDA) en todos los pacientes. GRDA persistió durante horas, pero no fue continuo en un registro EEG de 24 h, no evidenció cambios en la frecuencia, voltaje o evolución del campo, y no se observó en el primer EEG de dos pacientes. El Delta en cepillo extremo se observó en dos pacientes quienes presentaron una enfermedad más severa. Un paciente presentó convulsiones, que fueron electrográficamente y clínicamente diferentes del patrón GRDA y de movimientos discinéticos.</p> <p>Conclusiones: EEG seriado o continuo puede ser necesario para detectar GRDA en pacientes con</p>

			NMDAR. Para evitar un tratamiento innecesario, este patrón no debe interpretarse como indicativo de actividad ictal, a menos que haya evidencia de su naturaleza ictal.(2)
Francia 2015	Chanson, Eve et al.	Encefalitis Anti- NMDA-R: ¿Deberíamos considerar el Delta en Cepillo Extremo como estado epileptico eléctrico?	Resumen Las convulsiones son manifestaciones clínicas comunes en la encefalitis por receptor anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA-R), entre otros síntomas neurológicos y psiquiátricos. Durante el curso de la enfermedad, se han descrito algunos patrones específicos de EEG: actividad delta rítmica generalizada (GRDA) y Delta en Cepillo Extremo(EDB). En pacientes en estado de coma, la asociación de estas anomalías EEG con manifestaciones motoras sutiles puede sugerir un progresivo estado epileptico no convulsivo (NCSE). Nosotros reportamos el caso de una mujer de 28 años admitida para una presentación clínica típica de la encefalitis anti-NMDA-R, que fue confirmada por el análisis de LCR. Ella fue intubada rápidamente debido a la disautonomía severa y la conciencia perturbada. El examen clínico reveló sutiles movimientos paroxísticos e intermitentes mioclónicos y posturas tónicas, correlacionados en video-EEG con GRDA y / o EDB. Se sospechó de NCSE, pero las manifestaciones electroclínicas persistieron a pesar de muchas combinaciones de fármacos antiepilépticos o reaparecieron cuando disminuyó la anestesia barbitúrica. Con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico, la presión intracraneal (ICP) y el monitoreo de superficie de video-EEG se realizaron de forma simultánea y no revelaron aumento de la PIC, por lo que se oponen fuertemente al diagnóstico de convulsiones. La sedación se redujo paulatinamente, y el estado clínico y la apariencia del EEG mejoraron progresivamente. La revisión de la literatura reveló 11 casos similares, incluidos 2 con NCSE focal. De los otros nueve casos, el diagnóstico de NCSE finalmente se excluyó en 5 casos. El diagnóstico de NCSE en asociación con la encefalitis anti-NMDA-R a veces es muy difícil y su ocurrencia puede ser sobreestimada. El video-EEG es altamente recomendable y algunas veces pueden ser necesarias técnicas más invasivas.(3)
USA, 2016	Pennock Foff,	Hallazgos EEG pueden servir como un	Objetivo. Determinar si una característica electroencefalográfica (EEG), la relación beta: delta

	Erin	potencial Biomarcador para la Encefalitis anti-NMDA receptor	<p>(BDPR), es significativamente más alta en pacientes con encefalitis por receptor de N-metil-d-aspartato (NMDARE) que para pacientes que no son NMDARE en el EEG.</p> <p>La identificación de un biomarcador EEG adicional con especificidad significativa para NMDARE (en ausencia de un franco Delta brush) podría permitir la identificación temprana de pacientes en riesgo.</p> <p>Métodos. Comparación retrospectiva en un solo centro de casos consecutivos de encefalitis NMDARE y no NMDARE, recopilados durante un período de 6 años (de 2008 a 2014). Resultados. Ninguno de los 10 pacientes NMDARE mostró el patrón de Extreme delta brush en EEG descrito anteriormente, pero la proporción de BDPR fue significativamente mayor para los pacientes con NMDARE ($p < 0,005$). No hubo una relación significativa entre BDPR y el tiempo de registro desde el inicio de los síntomas. Análisis adicionales de las características clínicas también indicaron que los pacientes con NMDARE (mediana de edad de 19,5 años) eran más jóvenes que los 5 pacientes con no NMDARE (mediana de edad de 36 años). La encefalopatía, las convulsiones y las quejas psiquiátricas fueron los diagnósticos más comunes en el momento de la primera atención médica y no favorecieron una sola etiología, aunque esta última solo estuvo presente en la población de NMDARE (50% en T0). El hallazgo prodromático de la enfermedad más común fue cefalea en la población no NMDARE. Los resultados, medidos por la Escala de Rankin modificada, fueron globalmente mejores en el grupo NMDARE. Conclusiones Los pacientes con NMDARE tuvieron un BDPR significativamente mayor en EEG cuando se compararon con pacientes que no eran NMDARE, incluso en ausencia de Extreme delta brush. Esto sugiere que las primeras características de EEG pueden ser útiles para distinguir a NMDARE de lo que no es NMDARE.(4)</p>
China 2017	Zhang, Yan et al	Análisis de las características del electroencefalográficas de pacientes con encefalitis por anti NMDA receptor en China	<p>Objetivo: Explorar las características del electroencefalográficas (EEG) en pacientes con encefalitis por receptor anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR).</p> <p>Métodos: Se reclutaron pacientes con encefalitis anti-NMDAR ingresados en el Departamento de Neurología entre enero de 2012 y junio de 2016.</p>

		<p>Todos los pacientes fueron sometidos a un registro electroencefalográfico (EEG) al menos una vez en la etapa pico de la enfermedad, y se les realizó tamizaje tumoral, terapia sintomática e inmunoterapia. Los pacientes recibieron evaluación de resultados cada 6 meses después de la inmunoterapia, y la escala de Rankin modificada (RSm) 0-2 se definió como un resultado favorable.</p> <p>Resultados: Este estudio incluyó 62 casos de pacientes con encefalitis por NMDAR, incluidos 29 hombres (46,8%) y 33 mujeres (53,2%). Las edades de los pacientes fueron entre 10 y 59 (promedio 26.3 \pm 11.3) años. Un total de 93 casos de monitorización de EEG se realizaron en 62 pacientes. En la etapa pico, las presentaciones de EEG mostraron que 61 casos (98.4%) eran anormales, resonancia magnética cerebral mostró que 29 casos (46.8%) fueron anormales entre los 62 pacientes. Las presentaciones principales del EEG anormal fueron: Enlentecimiento difuso (25 casos, 40.3%), descargas epileptiformes (11 casos, 17.7%), Extreme Delta Brush (EDB) (10 casos, 16.1%), ritmo del delta polimórfico (6 casos, 9.7%), enlentecimiento focal (5 casos, 8,1%) y actividades beta difusas (4 casos, 6,5%). Pacientes con ritmo de fondo normales, descargas epileptiformes, ritmo delta polimórfico y actividad beta difusa en el EEG tuvieron un resultado favorable a largo plazo.</p> <p>Conclusiones: La mayoría de los pacientes con encefalitis por NMDAR tenían un EEG anormal. EEG podría sensiblemente reflejar las anomalías de las funciones cerebrales de los pacientes y podría ayudar con el diagnóstico clínico temprano y predicción de pronóstico.(5)</p>
--	--	---

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO:

MODELO DE INVESTIGACIÓN: Modelo serie de casos retrospectivo.

UNIVERSO: Población con encefalitis anti-NMDA receptor

POBLACIÓN: Personas ingresadas en la unidad de urgencias, UTI y hospitalización del instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” INNN MVS, en la Ciudad de México, con impresión diagnóstica de Encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, durante el periodo comprendido entre Enero de 2012 y Diciembre de 2017.

MUESTRA: Se incluirán todos los pacientes reportados por el departamento de estadística del INNN MVS con diagnóstico A86.0, G05.0, G03.9, G05.8 correspondiente en el código internacional de las enfermedades (CIE-10) y confirmado mediante presencia de anticuerpos en LCR anti-NMDA receptor con clínica sugestiva para encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor, ingresados a la unidad de Urgencias, UTI y hospitalización del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez (Ciudad de México), durante el periodo comprendido de enero de 2012 a Diciembre de 2017, que cumplieran los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión:

Diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por NMDA receptor

Presencia de anticuerpos anti-NMDA en LCR

Realización de EEG durante la estancia hospitalaria en que se encontraba convaleciente de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

Diagnóstico de sospecha o probable.

No presencia de anticuerpos anti- NMDA en LCR

No realización de EEG durante la estancia hospitalaria

SISTEMA DE VARIABLES.

Dependientes: Patrón electroencefalográfico: Normal, Disfunción Generalizada, Disfunción Focal, Actividad Delta Rítmica Generalizada, Delta Brush Extreme, Crisis Electroencefalográficas, Actividad Interictal.

Independientes: Tiempo de inicio de los síntomas, escala de Rankin modificado al ingreso y egreso, Rankin de su última consulta, tiempo de hospitalización, síntomas iniciales: Síntomas neuropsiquiátricos, deterioro del estado de conciencia, convulsiones clínicas, inestabilidad autonómica e hipoventilación.

Intervinientes: Edad, género.

PROCESAMIENTO, TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se creó la base de datos en Excel, posteriormente se tomaron los datos clínicos de los expedientes electrónicos y físicos del archivo general y finalmente se leyó nuevamente cada uno de los electroencefalogramas que fueron realizados durante su convalecencia y se clasificaron según los hallazgos electroencefalográficos encontrados, se analizó en el programa estadístico SPSS versión 24.0. Luego se ejecutó el análisis estadístico univariado y bivariado. Se efectuó cruce de variables utilizando las tablas tetracóricas (contingencia 2x2) y se aplicó pruebas estadísticas no paramétricas (coeficiente de correlación de Spearman,), con el fin de determinar la asociación estadística entre variables comparando la frecuencia de los patrones electroencefalográficos por género y edad, además relacionarlos si existe dependencia de la escala de Rankin modificado al ingreso, egreso y última consulta y de las variables clínicas de inicio de la enfermedad.

Este análisis se realiza en vez de la prueba de Chi-cuadrado en virtud del número de categorías y el tamaño de la muestra, por lo que las tablas de contingencia en las cuales se fundamenta el estadístico chi-cuadrado no son apropiadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se garantizará que todos los datos obtenidos son confidenciales y serán usados exclusivamente con fines académicos: de tal manera que en ningún sitio y por ninguna razón se divulgará el nombre de los participantes en el estudio. Se cumplirá en todos los casos la legislación mexicana sobre ética médica.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero: Autofinanciado por el autor.

con los que se cuenta: Acceso a referencias bibliográficas en biblioteca de la institución, uso de instalaciones físicas para revisión de expedientes físicos como digitales y de los registros electroencefalográficos y de los avances en la investigación.

Recursos a solicitar: Ninguno.

Análisis del costo por paciente: No es necesario.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Noviembre - diciembre 2017: Entrega de propuesta de protocolo de investigación a la dirección de investigación para su correspondiente estudio.
- Marzo de 2018: Registro en línea de la propuesta de trabajo de investigación ante la UNAM.
- Marzo a abril 2018: Revisión de protocolo de investigación, recopilación de muestra.
- Abril 2018: Recolección de datos.
- Mayo a junio 2018: Procesamiento de datos.
- Junio 2018: Análisis de resultados y conclusiones.
- Junio 2018: Revisiones finales.
- Julio 2018: Finaliza la investigación.

PROCEDIMIENTOS:

Este estudio se llevó a cabo en el servicio de Neurofisiología Clínica del INNN MVS, los procedimientos realizados para su conclusión fueron los siguientes:

1. Se realizó una investigación con modelo observacional descriptivo de tipo serie de casos retrospectivo, en donde se caracterizaron los diferentes patrones electroencefalográficos encontrados durante su estancia hospitalaria en los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, el estudio se llevó a cabo en la población de la ciudad de México durante el

periodo comprendido entre enero de 2012 a diciembre de 2017.

2. Inicialmente se solicitó ante el departamento de estadística acceso a los números de expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor admitidas en áreas de urgencias, UTI y/o hospitalización del INNN MVS, el cual es un instituto especializado de neurología en la capital del país, clasificado como cuarto nivel de complejidad en la prestación de servicios en salud y está ubicado en la Ciudad de México. Se identificaron estos pacientes mediante el código A86.0, G05.0, G03.9, G05.8 de CIE-10, sólo fue considerado y seleccionado para el estudio aquellos pacientes con la presencia de títulos de anticuerpos anti-NMDA receptor en líquido cefalorraquídeo. Se excluyeron pacientes externos que venían de otras entidades con el probable diagnóstico y que solo ingresaron para realización de electroencefalograma, además pacientes con información clínica, demográfica incompleta, o sin registro electroencefalográfico realizado durante su estancia de convalecencia.
3. Una vez obtenida la lista de pacientes egresados con el diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor se procedió a buscar en la base de datos del servicio de neurofisiología, todos y cada de los registros electroencefalográficos y observar que correspondieran con la fecha inicial del debut de los síntomas, donde se le confirmó el diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, bien sea con la clínica sugestiva más la presencia de anticuerpos anti-NMDA en líquido cefalorraquídeo (LCR).
4. La determinación de variables se realizó después de una adecuada revisión del estado del arte de los patrones electroencefalográficos reportados en este tipo de

pacientes y también de algunas variables demográficas de interés. Además, se utilizó la escala de Rankin modificado al ingreso, egreso y última consulta (con corte a abril de 2018), con el fin de evaluar si existe algún patrón electroencefalográfico relacionado con una mayor estancia hospitalaria o un peor grado de dependencia de las actividades de la vida diaria. Dicho puntaje de la escala de Rankin se obtuvo a través de los hallazgos consignados en expediente clínico en las notas de ingreso, egreso y de última consulta (abril 2018).

5. Además, se ubicaron los datos de las variables independientes, explicativas e intervinientes a saber:

La primera parte de la base de datos aportaba los datos sociodemográficos, seguida de Rankin modificado al ingreso, egreso, última consulta, meses entre el Escala de Rankin de ingreso y de última consulta, síntomas clínicos iniciales (síntomas neuropsiquiátricos, deterioro del estado de conciencia, convulsiones, inestabilidad autonómica, hipoventilación) y finalmente hallazgos electroencefalográficos: Normal, disfunción focal (Hemisférica, Frontal, Central, Temporal, Parietal, Occipital), disfunción generalizada (Leve, moderada y severa), actividad delta rítmica generalizada sin Delta Brush Extreme, crisis electrográficas (izquierdas, derechas, bilaterales), actividad Interictal (frontal, parietal, temporal y occipital).

6. Asimismo, se reportaron cuando los pacientes fallecieron en su estancia o que bien por razones administrativas se remitían a su entidad hospitalaria de origen luego del diagnóstico confirmado y la estabilización del cuadro.

7. Finalmente, una vez alimentada la base de datos se procedió al procesamiento de datos en el programa estadístico SPSS y luego su correspondiente análisis de

resultado y elaboración de las conclusiones y recomendaciones.

CAPITULO III: RESULTADOS

Caracterización (análisis descriptivo) de los pacientes con Encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, la muestra quedo conformada por 45 pacientes que fueron ingresados y atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” en Ciudad de México, durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2017.

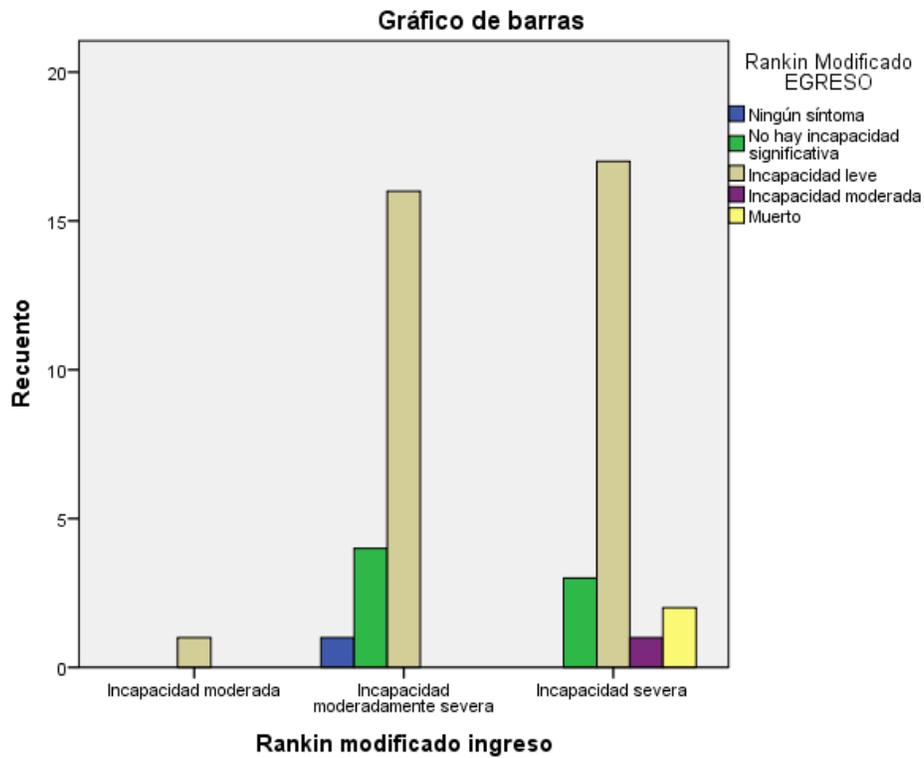
Rankin modificado al ingreso vs. Rankin modificado al egreso

Al comparar los puntajes del Rankin modificado de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, al ingresar al centro hospitalario y al egresar, en la tabla y gráfico siguiente se observa que mayormente los pacientes al ingresar presentan incapacidad moderadamente severa (21) o incapacidad severa (23). Posteriormente, al egreso, la mayoría de los pacientes (34) presentan incapacidad leve. Dos pacientes (4,4 %) que ingresaron con incapacidad severa fallecieron.

Tabla 5. cruzada Rankin modificado ingreso*Rankin Modificado EGRESO

Recuento

		Rankin Modificado EGRESO					Total
		Ningún síntoma	No hay incapacidad significativa	Incapacidad leve	Incapacidad moderada	Muerto	
Rankin modificado ingreso	Incapacidad moderada	0	0	1	0	0	1
	Incapacidad moderadamente severa	1	4	16	0	0	21
	Incapacidad severa	0	3	17	1	2	23
Total		1	7	34	1	2	45



(Gráfico 1) Fuente: Elaboración propia

Nota importante

Debido a que el tamaño de la muestra (n=45) de pacientes con la patología estudiada es muy pequeña, no se debe calcular el estadístico chi-cuadrado. El que la muestra sea pequeña implica que las frecuencias (teóricas o esperadas) de varias celdas de las tablas de contingencia serán inferiores a 5. En la mayoría de las tablas cruzadas se observó que más del 65 % de las celdas presentaban frecuencias 0 o 1. En esta situación el estadístico chi-cuadrado como su probabilidad se verán distorsionados. Por tal razón solo se analizará de forma descriptiva, las tablas que se presentan en adelante:

Tabla 6. Rankin modificado de ingreso vs. Síntomas iniciales

		Rankin modificado ingreso			Total	
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa		
Síntomas iniciales: SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	No	Recuento	0	1	2	3
		% del total	0,0%	2,2%	4,4%	6,7%
	Sí	Recuento	1	20	21	42
		% del total	2,2%	44,4%	46,7%	93,3%
Total		Recuento	1	21	23	45
		% del total	2,2%	46,7%	51,1%	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7

			Rankin modificado ingreso			
			Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	Total
Síntomas iniciales: DETERIORO DEL ESTADO DE CONCIENCIA	No	Recuento	1	13	4	18
		% del total	2,2%	28,9%	8,9%	40,0%
	Sí	Recuento	0	8	19	27
		% del total	0,0%	17,8%	42,2%	60,0%
Total	Recuento		1	21	23	45
	% del total		2,2%	46,7%	51,1%	100,0%

Tabla 8

			Rankin modificado ingreso			
			Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	Total
Síntomas iniciales: CONVULSIONES CLÍNICAS	No	Recuento	0	5	1	6
		% del total	0,0%	11,1%	2,2%	13,3%
	Sí	Recuento	1	16	22	39
		% del total	2,2%	35,6%	48,9%	86,7%
Total	Recuento		1	21	23	45
	% del total		2,2%	46,7%	51,1%	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9

		Rankin modificado ingreso				
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	Total	
Síntomas iniciales: INESTABILIDAD AUTONÓMICA	No	Recuento	1	19	18	38
		% del total	2,2%	42,2%	40,0%	84,4%
	Sí	Recuento	0	2	5	7
		% del total	0,0%	4,4%	11,1%	15,6%
Total	Recuento	1	21	23	45	
	% del total	2,2%	46,7%	51,1%	100,0%	

Tabla 10

		Rankin modificado ingreso				
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	Total	
Síntomas iniciales: Hipoventilación	No	Recuento	1	20	20	41
		% del total	2,2%	44,4%	44,4%	91,1%
	Sí	Recuento	0	1	3	4
		% del total	0,0%	2,2%	6,7%	8,9%
Total	Recuento	1	21	23	45	
	% del total	2,2%	46,7%	51,1%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

En la muestra de 45 pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor, se observa que 93,3 % evidencia síntomas neuropsiquiátricos, de los cuales al momento de ingreso y según el Rankin modificado 46,7 % presentó incapacidad severa y 44,4 %

moderadamente severa. Solamente 3 (6,7 %) pacientes no presentaron este síntoma y 2 tenían incapacidad severa, mientras que un individuo mostró incapacidad moderadamente severa.

El 60 % de estos 45 individuos manifestó deterioro del estado de conciencia, 42,2 % con incapacidad severa y 17,8 % moderadamente severa. Del 40% que no presentó este síntoma, destaca que 28,9 %, del total de pacientes, mostró incapacidad moderadamente severa mientras que 8,9 % incapacidad severa.

Además, 86,7 % de los pacientes bajo estudio presentó inicialmente convulsiones clínicas, según puntajes en el Rankin modificado 48,9 % con incapacidad severa y 35,6% moderadamente severa. De los sujetos

que no manifestaron convulsiones clínicas, 11,1% presentó incapacidad moderadamente severa y solo un paciente (2,2 %), incapacidad severa.

Únicamente 7 pacientes de los 45 estudiados, manifestó el síntoma de inestabilidad autonómica, el 84,4 % no presentó este síntoma. Por otra parte, El 91 % de los pacientes no manifestó síntomas de hipoventilación.

Por tanto los tres síntomas iniciales más comunes que manifiestan los pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, son, en orden de

frecuencia: síntomas neuropsiquiátricos (93,3 %), convulsiones clínicas (86,7 %) y deterioro del estado de conciencia (60 %). Como se observa en la siguiente tabla, el 51,1 % de los pacientes presentó dos de estos tres síntomas y en el 44,4 % se observaron estos tres tipos de síntomas.

Tabla 11.

Tres síntomas iniciales más comunes

Nro de síntomas	Frecuencia	Porcentaje
1	2	4,4
2	23	51,1
3	20	44,4
Total	45	100,0

Fuente: Elaboración propia

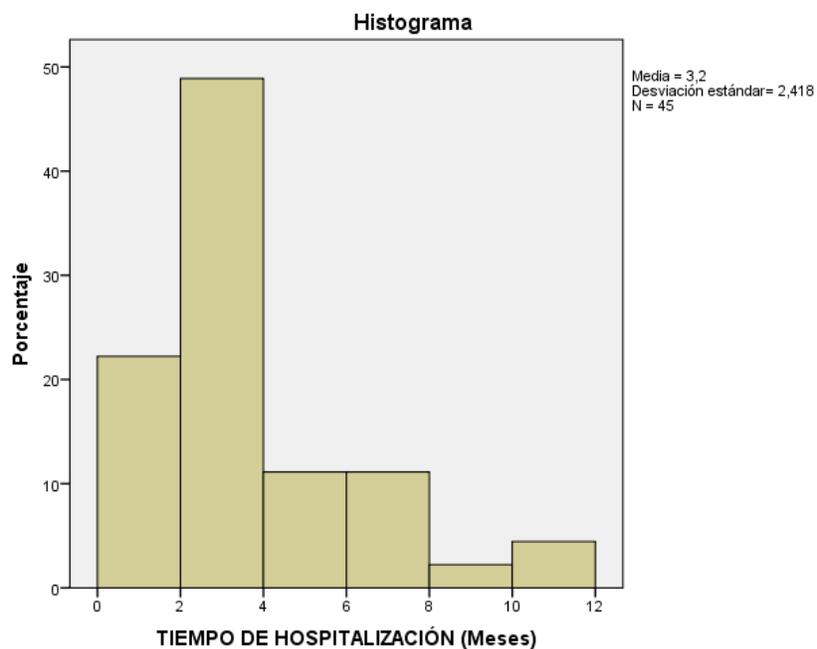
Tiempo de hospitalización

La distribución del tiempo de hospitalización se puede apreciar en la siguiente tabla de frecuencias y en el histograma que le acompaña. Se observa que el 80 % de los pacientes presentaron un tiempo de hospitalización de 4 o menos meses, mientras que el 53 % cumplió una estancia hospitalaria inferior a los 2 meses. Dos meses fue el tiempo de hospitalización más común, reportado para el 31,1 % de los pacientes.

**Tabla 12. TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN
(Meses)**

Nro. de Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	10	22,2	22,2
2	14	31,1	53,3
3	8	17,8	71,1
4	4	8,9	80,0
5	1	2,2	82,2
6	3	6,7	88,9
7	2	4,4	93,3
8	1	2,2	95,6
10	1	2,2	97,8
11	1	2,2	100,0
Total	45	100,0	

(Gráfico 2)



En la tabla con los estadísticos descriptivos se aprecia que el paciente con mayor tiempo de hospitalización cumplió una estancia de 11 meses. El tiempo medio de hospitalización fue de 3,2 meses (con una desviación estándar de 2,4 meses). Se estima con un nivel de confianza del 95 % que El tiempo promedio de hospitalización se encuentra entre 2,47 y 3,93 meses.

Tabla 13.

Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media		Desviación estándar	Varianza
						Error estándar		
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN (Meses)	45	10	1	11	3,20	,360	2,418	5,845
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior		2,47					
	Límite superior		3,93					

Fuente: Elaboración propia

Relación entre tiempo de hospitalización y puntajes en el Rankin modificado

Según la clasificación del Rankin modificado, al ingresar al hospital 51 % (23) de los pacientes presentaban incapacidad severa y 47 % (21) incapacidad moderadamente severa. En la siguiente tabla se puede apreciar que los pacientes que estuvieron hospitalizados por un período igual o mayor a los 4 meses, en su gran mayoría ingresaron con una incapacidad

severa (11 pacientes), mientras que solo dos pacientes ingresaron con incapacidad moderadamente severa.

Tabla 14. cruzada TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN (Meses)*Rankin modificado ingreso

		Rankin modificado ingreso			Total
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN (Meses)	1	1	4	5	10
	2	0	11	3	14
	3	0	4	4	8
	4	0	1	3	4
	5	0	0	1	1
	6	0	1	2	3
	7	0	0	2	2
	8	0	0	1	1
	10	0	0	1	1
	11	0	0	1	1
	Total		1	21	23

Fuente: Elaboración propia

Características electroencefalográficas

En la siguiente tabla, se muestra el cruce entre las variables Disfunción generalizada y los puntajes en el Rankin modificado al ingreso. La disfunción generalizada más común es la severa (52,5 %), seguida por la moderada (35 %). Solo tres pacientes (7,5 %) presentaron

un electroencefalograma normal. Se evidencia una tendencia en la que, a mayor incapacidad, según Rankin modificado, mayor es el tipo de disfunción generalizada.

Tabla 15. cruzada Disfunción Generalizada*Rankin modificado ingreso

		Rankin modificado ingreso			Total	
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa		
Disfunción Generalizada	EEG_Normal	Recuento	0	2	1	3
		% del total	0,0%	5,0%	2,5%	7,5%
	DG_Leve	Recuento	0	1	1	2
		% del total	0,0%	2,5%	2,5%	5,0%
	DG_Moderada	Recuento	1	7	6	14
		% del total	2,5%	17,5%	15,0%	35,0%
	DG_Severa	Recuento	0	9	12	21
		% del total	0,0%	22,5%	30,0%	52,5%
	Total	Recuento	1	19	20	40
		% del total	2,5%	47,5%	50,0%	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Ahora, se analiza la relación entre la disfunción generalizada y el sexo del paciente. Los tres (6,7 %) pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor que mostraron un

electroencefalograma normal son de sexo femenino, así como los dos (4,4 %) con disfunción generalizada leve. Los pacientes con disfunción generalizada moderada y severa presentan una distribución por sexo muy similar.

Tabla 16. cruzada Disfunción Generalizada*Sexo del paciente

			Sexo del paciente		Total
			F	M	
Disfunción Generalizada	EEG_Normal	Recuento	3	0	3
		% del total	7,5%	0,0%	7,5%
	DG_Leve	Recuento	2	0	2
		% del total	5,0%	0,0%	5,0%
	DG_Moderada	Recuento	7	7	14
		% del total	17,5%	17,5%	35,0%
	DG_Severa	Recuento	10	11	21
		% del total	25,0%	27,5%	52,5%
Total	Recuento	22	18	40	
	% del total	55,0%	45,0%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

Relación entre la edad del paciente y la disfunción generalizada

En la tabla se observa que los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA receptor y edades comprendidas entre 15 - 26 años, tienden mayormente a mostrar una disfunción generalizada severa o moderada. Además, se aprecia que los pacientes con esta

patología en su mayoría (86%) son jóvenes (y adultos jóvenes) con edades comprendidas entre 15 y 38 años.

Tabla 17. cruzada Edad del paciente *Disfunción Generalizada

		Disfunción Generalizada				Total
		EEG_Normal	DG_Leve	DG_Moderada	DG_Severa	
Edad del paciente 15 - 20	Recuento	0	2	4	7	13
	% del total	0,0%	5,0%	10,0%	17,5%	32,5%
21 - 26	Recuento	0	0	4	7	11
	% del total	0,0%	0,0%	10,0%	17,5%	27,5%
27 - 32	Recuento	3	0	2	3	8
	% del total	7,5%	0,0%	5,0%	7,5%	20,0%
33 - 38	Recuento	0	0	1	3	4
	% del total	0,0%	0,0%	2,5%	7,5%	10,0%
39 - 44	Recuento	0	0	0	1	1
	% del total	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	2,5%
45 - 50	Recuento	0	0	2	0	2
	% del total	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	5,0%
51 - 56	Recuento	0	0	1	0	1
	% del total	0,0%	0,0%	2,5%	0,0%	2,5%
Total	Recuento	3	2	14	21	40
	% del total	7,5%	5,0%	35,0%	52,5%	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Otros patrones electroencefalográficos

Todos los pacientes en la muestra presentan algún tipo de disfunción generalizada, excepto por 5 valores faltantes. En relación a otros patrones electroencefalográficos, hubo muy pocos individuos que manifestaron una respuesta en las modalidades asociadas a esas categorías. Así, en el caso de disfunción focal, aparecen solo 8 (17,8 %) pacientes con ese tipo de disfunción. De estos, únicamente dos (4,4 %) pacientes presentaron disfunción focal hemisférica, otros dos individuos disfunción focal temporal y cuatro (8,9 %) presentaron simultáneamente disfunción focal fronto-temporal.

De los 45 pacientes estudiados, cinco (11,1 %) presentan extreme delta brush y solo 3 (6,7 %) individuos crisis electroencefalográficas (uno con crisis electroencefalográfica izquierda y dos con crisis electroencefalográfica derecha). Cuatro pacientes mostraron actividad interictal: uno con actividad frontal, uno con actividad parietal, dos con actividad temporal y uno con actividad fronto-temporal de manera simultánea.

Relación entre extreme delta brush y tiempo de hospitalización

Los cinco pacientes que presentaron Extreme Delta Brush, estuvieron hospitalizados entre dos y cuatro meses: dos permanecieron dos meses, otros dos estuvieron tres meses y uno cuatro meses.

Relación entre edad y Rankin modificado

En la siguiente tabla de contingencia se presentan las variables Rankin modificado al ingreso y edad del paciente agrupado en intervalos. Allí se evidencia que alrededor del 86

% de los pacientes con la patología analizada, muestran edades comprendidas entre 15 y 38 años que además manifestaron incapacidad severa (49 %) o moderadamente severa (42 %).

Tabla 18. cruzada Edad del paciente*Rankin modificado ingreso

Edad del paciente		Rankin modificado ingreso			Total
		Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	
15 - 20	Recuento	0	9	6	15
	% del total	0,0%	20,0%	13,3%	33,3%
21 - 26	Recuento	0	3	10	13
	% del total	0,0%	6,7%	22,2%	28,9%
27 - 32	Recuento	0	5	4	9
	% del total	0,0%	11,1%	8,9%	20,0%
33 - 38	Recuento	0	2	2	4
	% del total	0,0%	4,4%	4,4%	8,9%
39 - 44	Recuento	0	1	0	1
	% del total	0,0%	2,2%	0,0%	2,2%
45 - 50	Recuento	1	1	0	2
	% del total	2,2%	2,2%	0,0%	4,4%
51 - 56	Recuento	0	0	1	1
	% del total	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
Total	Recuento	1	21	23	45
	% del total	2,2%	46,7%	51,1%	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Relación entre Sexo y Rankin modificado

En la muestra de pacientes, 55,6 % son féminas y 44,4 % son masculinos. No se observan diferencias muy marcadas en los puntajes en el rankin modificado debido al sexo. En donde se puede apreciar mayor diferencia es en el caso de la incapacidad severa en el que aparecen 14 (31,1 %) mujeres y 9 (20 %) hombres.

Tabla 19. cruzada Rankin modificado ingreso*Sexo del paciente

		Sexo del paciente		Total
		F	M	
Rankin modificado ingreso	Incapacidad moderada	Recuento	0	1
		% del total	0,0%	2,2%
	Incapacidad moderadamente severa	Recuento	11	10
		% del total	24,4%	22,2%
	Incapacidad severa	Recuento	14	9
		% del total	31,1%	20,0%
Total	Recuento	25	20	
	% del total	55,6%	44,4%	

Fuente: Elaboración propia

Luego de realizar la búsqueda de algún modelo, usando una regresión logística multinomial paso a paso hacia atrás (partiendo del modelo saturado con las variables edad, sexo, ranking modificado de ingreso, las distintas crisis electrográficas y las distintas actividades interictales e ir eliminando en cada paso la menos significativa), se observa que no existe ningún modelo de regresión logística multinomial significativo capaz de explicar a la variable Ranking modificado de Egreso.

Por otra parte, mediante el ajuste de modelos de Cox, se predice el riesgo de ocurrencia de egreso de la hospitalización, a través de la variable tiempo de hospitalización. El modelo incluye como covariables significativas el Rankin modificado de ingreso, la actividad Interictal parietal y la actividad Interictal temporal. Aunque es un resultado que no es el objetivo de la investigación vale la pena mencionar. .

Modelo de Cox para predecir el riesgo de egreso:

Con la finalidad de predecir el riesgo de ocurrencia de egreso de la hospitalización, a través de la variable tiempo de hospitalización, e identificar las covariables asociadas al mismo, se procedió a ajustar los Modelos de Cox, mediante el método paso a paso hacia atrás, eliminando en cada paso la covariable menos significativa hasta llegar a un modelo significativo que incluya solo las covariables significativas.

En este análisis se consideró como variable de interés el egreso, donde la censura corresponde a la muerte del paciente. (Ver modelos en el archivo “Modelos de Cox.spv”)

El modelo final es significativo ($p\text{-valor} = 0,00$), tal y como se muestra en la tabla:

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)		
	Chi-cuadrado	df	Sig.
247,006	17,813	3	,000

a. Iniciando número de bloque 1. Método = Entrar

Este modelo incluye como covariables significativas el Ranking modificado de ingreso (p -valor = 0,01), la Actividad Interictal Parietal (p -valor = 0,017) y la Actividad Inerictal Temporal (p -valor = 0,09), tal y como lo muestra la siguiente tabla:

Variables en la ecuación						
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Rankin modificado ingreso	-1,085	,340	10,164	1	,001	,338
ACTIVIDAD INTERICTAL PARIETAL	2,672	1,116	5,729	1	,017	14,465
ACTIVIDAD INTERICTAL TEMPORAL	1,724	,658	6,875	1	,009	5,609

Fuente: Elaboración propia

De esta manera concluimos que:

Al aumentar en una unidad el Ranking de Ingreso, el riesgo de egresar de la hospitalización es 2,95 veces menor que el valor del ranking antes del aumento. Por ejemplo, un paciente que ingresa con un Rankin de 4, tiene un riesgo 3 (2,95) veces menor de egresar de la hospitalización comparado con un paciente que ingresa con un Rankin de 3. Lo mismo se diría si el ranking de ingreso es 2 y se compararía con el de 1.

El riesgo de egresar de la hospitalización en los pacientes con actividad interictal parietal es 14,465 veces mayor que el de los que no tiene actividad interictal parietal.

El riesgo de egresar de la hospitalización en los pacientes con actividad interictal temporal es 5,609 veces mayor que el de los que no tiene actividad interictal temporal.

Algunas Pruebas No Paramétricas:

Con la finalidad de estudiar la asociación entre los Rankin modificados, se procedió a calcular el coeficiente de correlación de Spearman, que es la medida adecuada para

Donde se observa que la única correlación significativa, la del Rankin Modificado de Egreso y el Rankin de la última Consulta (Coeficiente = 0,479, p -valor = 0,02).

variables ordinales, los resultados de la tabla:

Adicionalmente, mediante la prueba de Wilcoxon se procedió a verificar la diferencia entre el Rankin Modificado de Ingreso y el Rankin Modificado de Egreso, entre el Rankin Modificado de Egreso y el Rankin Modificado de última Consulta, y entre el Rankin modificado de ingreso y el Rankin Modificado de última Consulta, observándose:

Tabla 20. Correlaciones

			Rankin modificado ingreso	Rankin Modificado EGRESO	Rankin de la última consulta
Rho de Spearman	Rankin modificado ingreso	Coeficiente de correlación	1,000	,141	,075
		Sig. (bilateral)	.	,366	,650
		N	45	43	39
	Rankin Modificado EGRESO	Coeficiente de correlación	,141	1,000	,479**
		Sig. (bilateral)	,366	.	,002
		N	43	43	39
	Rankin de la última consulta	Coeficiente de correlación	,075	,479**	1,000
		Sig. (bilateral)	,650	,002	.
		N	39	39	39

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Rangos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Rankin Modificado EGRESO	Rangos negativos	43 ^a	22,00	946,00
- Rankin modificado ingreso	Rangos positivos	0 ^b	,00	,00
	Empates	0 ^c		
	Total	43		
Rankin de la última consulta	Rangos negativos	36 ^d	18,50	666,00
- Rankin Modificado EGRESO	Rangos positivos	0 ^e	,00	,00
	Empates	3 ^f		
	Total	39		
Rankin de la última consulta	Rangos negativos	39 ^g	20,00	780,00
- Rankin modificado ingreso	Rangos positivos	0 ^h	,00	,00
	Empates	0 ⁱ		
	Total	39		

- a. Rankin Modificado EGRESO < Rankin modificado ingreso
- b. Rankin Modificado EGRESO > Rankin modificado ingreso
- c. Rankin Modificado EGRESO = Rankin modificado ingreso
- d. Rankin de la última consulta < Rankin Modificado EGRESO
- e. Rankin de la última consulta > Rankin Modificado EGRESO
- f. Rankin de la última consulta = Rankin Modificado EGRESO
- g. Rankin de la última consulta < Rankin modificado ingreso
- h. Rankin de la última consulta > Rankin modificado ingreso
- i. Rankin de la última consulta = Rankin modificado ingreso

Fuente: Elaboración propia

Que las tres diferencias son significativas, todas con p -valor = 0,00, bajo el punto de vista de la prueba de Wilcoxon. Es decir, la clasificación del paciente en el Rankin de ingreso es significativamente diferente de su clasificación en el Rankin de egreso. También el Rankin de ingreso que presenta un paciente es distinto al Rankin en su última consulta. Y el Rankin de ingreso también presenta diferencias significativas con el Rankin de última consulta.

Comparación de curvas de supervivencia para tiempo de hospitalización según algunas variables de interés.

Con la finalidad de verificar si el tiempo de hospitalización está modificado por las modalidades de algunas variables de interés, se decidió realizar un análisis de supervivencia, obteniéndose la función de supervivencia estimada a través del estimador de Kaplan y Meier según las modalidades de alguna variables de interés (Ranking Modificado de Ingreso y Ranking Modificado de Egreso), y se procedió a verificar si existe diferencia entre las funciones de supervivencia para cada modalidad en cada una de las variables, utilizando para ellos el Test de los Logaritmos de los Rangos (Log-Rank Test). (Ver todos los resultados en el archivo KMyLRT.spv)

Variable: Rankin modificado

La tabla:

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,708	3	,635

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de DISFUNCION.

Indica que no existe diferencia significativa entre las curvas de supervivencia para las modalidades de la , resultado que puede ser visualizado a través del gráfico ($p\text{-valor} = 0,0635$).

CONCLUSIONES

1. En cuanto a las características sociodemográficas de la población estudiada se encontró una leve mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino con un 55%. No obstante, en relación al patrón electroencefalográfico fue anormal en el 92.5% de toda la muestra y el más frecuentemente hallado en los dos géneros con una distribución muy similar fue la disfunción generalizada: severa (52.5%) y moderada (35%) para un 87.5%. De los cuales en su mayoría fueron jóvenes en edades comprendidas entre los 15 a 38 años.
2. Se evidencia una tendencia de que, a mayor grado de discapacidad en el Rankin modificado de ingreso, mayor será el grado de disfunción generalizada, sin embargo, al realizar evaluaciones estadísticas no paramétricas no se evidencia una significancia estadística.
3. Casi todos los pacientes presentan algún grado de disfunción generalizada, exceptuando a 5 pacientes los cuales 2 fallecieron y 3 fueron registros normales (7.5%). También la disfunción focal apareció en el 17.8% de la muestra y la más frecuente fue la disfunción fronto-temporal (8.9%), seguido de disfunción hemisférica y temporal en un 4.4% para cada una de los dos últimos patrones respectivamente.

4. Además, de los 45 pacientes estudiados, el 11.1% (5) presentaron un patrón Delta Brush Extreme, 8.8% (4) actividad Interictal (la más frecuente temporal) y 6.7% (3) crisis electrográficas (1 izquierda y 2 derechas).

5. En relación al patrón Delta Brush Extreme y el tiempo de hospitalización se evidenció entre dos y cuatro meses: dos permanecieron dos meses y otros dos estuvieron tres meses y uno cuatro meses. Sin significancia estadística con respecto a los tiempos de hospitalización con los otros patrones electroencefalográficos encontrados, muy probablemente debido al tamaño de la muestra no se pueda ver el grado de asociación esperada.

6. El 80% de los pacientes presentaron un tiempo de hospitalización de 4 o menos meses, mientras el 53.3% presento una estancia hospitalaria de 2 meses o menos. En términos generales el tiempo de hospitalización más comúnmente reportado fue de dos meses para el 31.1% de los pacientes. El tiempo medio de hospitalización fue de 3.2 meses con una desviación estándar de 2.4 meses. Lo cual se encuentra en los tiempos promedio reportados por la literatura.

7. La gran mayoría de los puntajes de Rankin modificado de ingreso de los pacientes fueron: incapacidad severa (51%) e incapacidad moderadamente severa (47%), los cuales se presentaban en una mayor frecuencia en los intervalos de edades entre los 15 a 38 años. Sin diferencias estadísticamente significativas en su distribución con respecto al género, sin embargo, vale la pena acotar que la mayor diferencia se observó en el caso de la incapacidad severa en el que aparecen en el 31.1% de las

mujeres con respecto al 20% de los hombres. Además, al compararlo con el Rankin de egreso se evidencia que la mayoría de los pacientes egresan con incapacidad leve 75.5%. Sólo dos pacientes (4.4%) que ingresaron con incapacidad severa fallecieron.

8. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron los síntomas neuropsiquiátricos con un 93.3% (alucinaciones auditivas, catatonia, conducta hipersexual, depresión, ideación delirante), de los cuales al momento de su admisión y cruzarlo con el Rankin modificado de ingreso el 46.7% presento incapacidad severa y 44% moderadamente severa en un 44%. Esto permite concluir que los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes, se relacionan a un grado de discapacidad de las actividades de la vida diaria importante. Lo que obliga a buscarlos en este tipo de pacientes en el momento de su debut y además de considerar organicidad en algunos pacientes que en un principio son valorados en algunas instituciones no familiarizadas con este tipo de enfermedad y son enmarcados dentro de alteraciones puramente psiquiátricas.

9. Del resto de síntomas iniciales en orden de frecuencia fueron las convulsiones (86.7%), deterioro del estado de conciencia (60%), inestabilidad hemodinámica en (15.6%) e hipoventilación (8.9%). Conjuntamente se observó que el 51.1% de los pacientes presento dos de los tres primeros síntomas más frecuentes y en el 44% se observaron los primeros tres tipos síntomas simultáneamente.

10. Se realiza prueba no paramétrica para encontrar determinantes en el egreso, se evidencia que por cada punto que aumenta el Rankin modificado de ingreso, disminuye la probabilidad de egresar en 2.95 veces.

11. Finalmente, este estudio presenta algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra que aún es muy bajo, para evidenciar que las tendencias de asociación encontradas presenten una correlación estadísticamente significativa mediante pruebas no paramétricas. Por lo cual la hipótesis nula se impuso sobre la hipótesis de investigación inicial.

RECOMENDACIONES

1. Los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor, deben tener un registro electroencefalográfico independientemente si su síntoma inicial fue crisis convulsivas o no, dado la gran frecuencia de la anormalidad hallada independientemente del patrón electroencefalográfico.
2. El hallazgo de disfunción generalizada en el contexto clínico y paraclínico de una encefalitis autoinmune anti-NMDA confirmada se debe relacionar a una probable mayor discapacidad en el Rankin modificado.
3. La presencia o no de Delta Brush Extreme en el electroencefalograma no descarta el diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDA receptor.
4. Es necesario anticipar que estos pacientes van requerir muy probablemente largas estancias hospitalarias, lo que permite establecer la necesidad de generar protocolos atención para evitar condiciones que aumenten morbilidad o mortalidad, aunado a su enfermedad como por ejemplo: tromboprofilaxis, terapia física, terapia respiratoria, sistema de remisión a entidades hospitalarias de menor complejidad luego de su estabilización y diagnóstico confirmado, realización de estudio de anticuerpos anti-NMDA en LCR para evitar demoras en el diagnóstico y manejo en

la misma institución, valoración por trabajo social en busca de factores intrínsecos del paciente que pueden prolongar la estancia hospitalaria (edad, situación socio-familiar, condición clínica del paciente, género).

5. Se sugiere continuar esta línea de investigación, dado que muchas de los patrones electroencefalográficos se pudo ver tendencias de asociación sin hallar una relación esperada estadísticamente significativas dado el pequeño número de la muestra. Así permitirá caracterizar más factores intervinientes en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

6. Se sugiere realizar estudios prospectivos concurrentes que permitan plantear a partir de este estudio inicial un alcance exploratorio, correlacional o explicativo y por ende plantear hipótesis de investigación o por el contrario se generen hipótesis nulas como en este estudio o bien alternativas. Lo que permitirá ver en qué tiempo estos pacientes cambian el patrón eléctrico hasta llegar a la normalidad nuevamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush; A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094–100.
2. Da Silva-Júnior FP, Castro LHM, Andrade JQ, Bastos CG, Moreira CH, Valério RMF, et al. Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(8):1541–4.
3. Chanson E, Bicilli É, Lauxerois M, Kauffmann S, Chabanne R, Ducray F, et al. Anti-NMDA-R encephalitis: Should we consider extreme delta brush as electrical status epilepticus? *Neurophysiol Clin*. 2016;46(1):17–25.
4. Foff EP, Taplinger D, Suski J, Lopes MBS, Quigg M. EEG Findings May Serve as a Potential Biomarker for Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Clin EEG Neurosci*. 2017;48(1):48–53.
5. Zhang Y, Liu G, Jiang M Di, Li LP, Su YY. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(7):1227–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.015>
6. Dalmau J, Tu E, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, et al. Paraneoplastic Anti – N -methyl- D -aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. 2007;25–36.
7. Bien PCG, Cellucci T, Cortese I, C PR, Honnorat J, Höftberger R, et al. HHS Public Access. 2017;15(4):391–404.

8. Antoine J. Autoimmune encephalitis : paving the way for early diagnosis. 2016;4422(16):15–6.
9. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. 2012;(April):366–83.
10. Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. 2015;1–3.
11. Tu E, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. 2009;737–43.
12. Gresa-arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, Mccracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis : a retrospective study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;4422(13). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
13. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-gordon RJ. Effects in Anti – N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. 2014;
14. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. 2010;30(17):5866–75.
15. Javitt DC. GLUTAMATE AND SCHIZOPHRENIA : PHENCYCLIDINE , N -METHYL- D - ASPARTATE RECEPTORS , AND DOPAMINE – GLUTAMATE INTERACTIONS. 2007;78(6):69–108.
16. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. No Title.
17. Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, Takahashi Y, Tanaka K. Expression of Various Glutamate Receptors Including N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) in an Ovarian Teratoma Removed from a Young Woman with Anti-NMDAR Encephalitis. 2010;2167–73.

18. Perilongo G, Chiara A, Irene F, Russell T, Sartori S. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis : a systematic literature review with analysis of 43 cases. 2017;1–10.
19. Article R. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. 2012;(7):365–75.
20. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzier MJ, Prüss H, Souza C De, et al. Autoimmunity Reviews Anti-NMDA receptor encephalitis . The disorder , the diagnosis and the immunobiology. Autoimmun Rev [Internet]. 2012;11(12):863–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.001>
21. Baizabal-carvallo F, Stocco A, Muscal E, Jankovic J. Legends to the Video The Spectrum of Movement Disorders in Children With Anti-NMDA Receptor Encephalitis Results All patients presented with at least 1 movement dis-. 2013;28(4):543–7.
22. Irani SR, Vincent A. NMDA Receptor Antibody Encephalitis. 2011;(February):298–304.
23. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. Epilepsy & Behavior EEG extreme delta brush : An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. Epilepsy Behav [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.032>
24. Kaplan PW. The EEG of Status Epilepticus. 2006;23(3):221–9.
25. Abbas A, Garg A, Jain R, Mazibrada G, Jacob S. Extreme delta brushes and BIRDs in the EEG of anti-NMDA-receptor encephalitis. 2016;326–7.
26. Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Aguilar E, Gresa-arribas N, Ryan-florance N. encephalitis : a cohort study. 2014;12(2):157–65.

ANEXOS

ERM		
Nivel	Grado de incapacidad	
0	Asintomático	
1	Muy leve	Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
4	Moderadamente grave	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda).
5	Grave	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.
6	Muerte	