



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA**  
**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**“Pronóstico y características de las crisis epilépticas en pacientes con  
encefalitis autoinmune por receptores anti- NMDA en el Instituto Nacional de  
Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” ”**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

María Eugenia Briseño Godínez

**TUTORES DE TESIS**

Dra. Laura Elena Hernández Vanegas

Dr. Edgar Daniel Crail Meléndez



Ciudad de México, julio 2019



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).


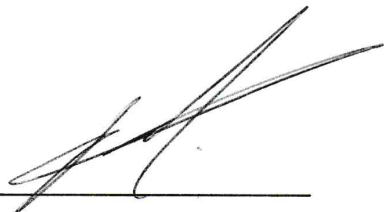
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Ciudad de México, julio 2019



  
\_\_\_\_\_  
**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

  
\_\_\_\_\_  
**DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA**

  
  
\_\_\_\_\_  
**DRA. LAURA ELENA HERNÁNDEZ VANEGAS**  
**DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ**  
**TUTOR DE TESIS**

# INDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. MARCO TEORICO
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. HIPÓTESIS
5. OBJETIVO
  - 5.1 PRIMARIOS
  - 5.2 SECUNDARIOS
6. JUSTIFICACIÓN
7. METODOLOGÍA
  - 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO
  - 7.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES
  - 7.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS
  - 7.4 CONSIDERACIONES FINANCIERAS
  - 7.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
8. RESULTADOS
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra receptores de N-metil-D-aspartato (anti NMDA-r) se considera una enfermedad relativamente nueva, aunque sus características clínicas se describen por primera vez en 1968; es bien sabido que uno de los síntomas cardinales de esta patología son las crisis epilépticas, las cuales se pueden presentar en las primeras etapas de la enfermedad o de manera tardía<sup>1</sup>. Se considera que a los 2 años la mayoría de los pacientes quedarán libres de crisis, sin necesidad de fármacos antiepilépticos, sin embargo existen pocas publicaciones de estudios de seguimiento que describan las características clínicas de las crisis epilépticas después de pasada la etapa aguda de la enfermedad, además de que se desconoce hasta el momento si padecer encefalitis por anti NMDA-r es un factor de riesgo para desarrollar epilepsia<sup>2,3</sup>. Es por eso que pretendemos analizar las características de las crisis epilépticas como síntoma agudo de la enfermedad y darle seguimiento para observar si remiten.

Proponemos la realización de una cohorte ambispectiva incluyendo pacientes mexicanos mayores de 16 años que cuenten con el diagnóstico de encefalitis anti NMDA-r confirmada del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo que comprende de mayo de 2016 a febrero de 2019. Nuestros objetivos principales se centran entonces en determinar las características de las crisis epilépticas desarrolladas por los pacientes con encefalitis por anti NMDA-r, su frecuencia, describir su semiología, evaluar la respuesta a fármacos y evolución.

---

## 2. MARCO TEÓRICO

La encefalitis autoinmune se describió por primera vez en 1968 como un síndrome en el cual se afectaba principalmente la cognición, la conducta y se relacionaba con la aparición de crisis epilépticas. Originalmente se asoció a anticuerpos dirigidos a proteínas intracelulares, actualmente se han encontrado también anticuerpos en contra de los epítopes de la superficie celular <sup>1</sup>.

Anteriormente las únicas patologías del sistema nervioso central que se asociaban con la presencia de autoanticuerpos neuronales era los síndromes paraneoplásicos en los que el mecanismo patogénico era mediado por células T citotóxicas y los síndromes miasténicos, mediados por células B. Actualmente se conocen 16 enfermedades mediadas por anticuerpos de inmunoglobulina G contra la superficie celular o proteínas sinápticas, doce de ellas manifestándose como encefalitis autoinmune, entre ellas la mediada por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato<sup>1</sup>.

La segunda causa más común de estas encefalitis es la mediada por anticuerpos contra receptores de NMDA <sup>4</sup>. Este receptor de NMDA es un canal catiónico glutamatérgico que es altamente permeable a calcio y se ha relacionado predominantemente con la plasticidad neuronal y la memoria; son heterónimos NR1 y NR2, y se encuentran mayormente en el hipocampo y regiones de la corteza somatosensitiva primaria y de asociación <sup>5,6</sup>.

La relación hombre mujer es de 1:3 <sup>7</sup>. Se han vinculado en un 54% de las mujeres con teratomas ováricos unilaterales o bilaterales que contienen tejido nervioso y en hombres 5% con tumores testiculares de células germinales<sup>8</sup>; se cree que la liberación de antígenos por las células apoptóticas tumorales genera la producción de células plasmáticas y consecuentemente la síntesis de anticuerpos que pasan la barrera hematoencefálica llegan al sistema nervioso central <sup>1</sup>. Esta asociación confiere un mejor pronóstico ya que al extirpar el tumor los pacientes suelen responder más rápido a la terapia inmunomoduladora de primera línea <sup>8</sup>.

Otro desencadenante infrecuente es la encefalitis por virus de herpes simplex, aproximadamente 20% de los pacientes que la padecen desarrollan anticuerpos contra receptores de NMDA; el virus genera degeneración neuronal e infiltración inflamatoria extensa

por lo que responden menos a la terapia inmunomoduladora en comparación con los pacientes que tienen otros desencadenantes <sup>1,6</sup>.

Los síntomas psiquiátricos son los más frecuentemente descritos en el debut; sin embargo existen otros que si bien, pueden ser igual de frecuentes, es por eso que son considerados banderas rojas para la sospecha clínica; estos datos son: líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocítica sin evidencia de infección y bandas oligoclonales, la presencia de crisis epilépticas, cambios en la resonancia magnética de encéfalo y anormalidades en el electroencefalograma. Se ha observado también en estos pacientes la presencia de alteración de la consciencia, movimientos anormales, disautonomías, déficits neurológicos focales, hiponatremia, catatonia, cefalea considerándose también datos clínicos importantes <sup>1,6,9</sup>.

Se considera epilepsia cuando el paciente presenta 2 o más crisis epilépticas no provocadas con más de 24 horas de diferencia o una crisis epiléptica no provocada con la probabilidad de crisis posteriores de más del 60% en 10 años, o bien, si se diagnóstica un síndrome epiléptico específico <sup>10</sup>. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en el 2017, a través de la Comisión de clasificación y terminología, desarrollo una clasificación para las crisis epilépticas y epilepsias. Las crisis epilépticas se pueden clasificar como focales o generalizadas, desconocido o no clasificable <sup>11</sup>. Nuestro trabajo pretende clasificar las crisis epilépticas presentadas en el periodo agudo de la enfermedad y las crisis epilépticas que se presenten en el seguimiento con la clasificación de las crisis epilépticas reciente.

Como ya se comentó anteriormente uno de los síntomas cardinales de esta patología es la aparición de crisis epilépticas, las cuales se presentan en la etapa aguda de la enfermedad, y por lo tanto es importante definir las<sup>5</sup>; Aproximadamente el 75% de los pacientes con encefalitis autoinmune anti NMDA-r desarrollan crisis epilépticas en la primera tres semanas de presentación de los síntomas <sup>2,3,5,12</sup> y suele ser resistente a fármacos antiepilépticos (FAES)<sup>5</sup>.

La incidencia de estado epiléptico se ha reportado en unas series como del 6%-10% <sup>5</sup>, en otras de hasta el 25%, de los cuales 35% se establece como refractario <sup>3</sup>.

En cuanto a semiología no hay un patrón específico, se presentan tanto de inicio focal como generalizado <sup>2,3,13</sup>. El mecanismo propuesto para explicar las crisis se basa en la excitotoxicidad mediada por calcio provocada por la sobre activación del receptor NMDA<sup>5</sup>. Las crisis epilépticas son comunes en la etapa aguda de la enfermedad, sin embargo en base

a los pocos estudios realizados con enfoque en evaluar la evolución de las mismas, se considera que a los 2 años la mayoría de los pacientes quedarán libres de crisis, sin necesidad de FAES, tomando en cuenta como factores de mal pronóstico para el control a largo plazo la presencia de tumor asociado, estado de coma y estado epiléptico<sup>2</sup>.

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad se hace mediante la determinación de anticuerpos contra los receptores de NDMA mediante inmunohistoquímica o con cultivos celulares con expresión de la subunidad GluN1; la sensibilidad es del 100% para LCR y 85% en suero <sup>14</sup>.

El diagnóstico de posibilidad y probabilidad se sustenta en hallazgos en los estudios complementarios como el EEG, IRM, citoquímico de LCR <sup>1</sup>.

Los pacientes con encefalitis anti NMDA tienen distintos patrones de electroencefalograma, actividad rítmica delta difusa y enlentecimiento generalizado, además existe un patrón electroencefalográfico único, el delta brush extremo que fue descrito por primera vez en un caso en el 2006 y posteriormente encontrado hasta en el 30% de las series de casos, y considerado casi patognomónico. Por desgracia se ha ligado a desenlaces más sombríos, enfermedad más prolongada y crisis epilépticas más difíciles de controlar <sup>15</sup>.

En el citoquímico del LCR existe presencia de pleocitosis en 60-80%, con proteinorraquia leve. La determinación de bandas oligoclonales puede ser útil ya que se reportan hasta en el 60% de los pacientes <sup>6,12</sup>.

En la resonancia magnética de cráneo se puede observar aumento de la captación de señal en la región mesial temporal en T2 Flair y lesiones inespecíficas de sustancia blanca hasta en el 22% de los pacientes; estos hallazgos suelen ser transitorios; el 50% de los pacientes tienen una IRM normal <sup>6,17</sup>. En el PET los hallazgos son diversos <sup>17</sup>.

Se sabe que el pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmune depende principalmente del inicio rápido de la inmunoterapia, incluso puede obtenerse una mejoría sustancial en hasta el 80% de los pacientes<sup>9</sup>; por esta razón se sugiere empezar tratamiento ante la sospecha de la enfermedad <sup>12,18</sup>.

El tratamiento de primera línea consiste en esteroide, inmunoglobulina y/o plasmaféresis. La mejoría se obtiene en el 50% de los pacientes en las primeras 4 semanas. De no ser así se



inicia la 2da línea que consiste en Rituximab y ciclofosfamida, los cuales también son utilizados como terapia a largo plazo junto con micofenolato de mofetilo, azatriopina y metotrexate <sup>19</sup>.

En cuanto al tratamiento con FAEs, más del 90% de pacientes se encontraran libres de crisis tras el tratamiento, por lo que será seguro retirarlo<sup>2,3</sup>. No existen guías que determinen que FAE es mejor en la encefalitis autoinmune anti NMDA-r, sin embargo los más frecuentemente usados son levetiracetam, ácido valproico y carbamazepina <sup>3</sup>.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad tratada, un 75-88% tendrán un pronóstico favorable, es decir, una escala modificada de Rankin (mRs) de 2 o menos; sin embargo la recuperación suele ser lenta <sup>18,19,20</sup> .

Los factores que se han asociado a un peor pronóstico funcional y a persistencia de crisis epilépticas es la necesidad de ingreso a terapia intensiva por cualquier causa y la presencia de estado epiléptico <sup>3</sup>.El riesgo de epilepsia después de la etapa aguda es muy bajo, no mayor al 10% <sup>2,3,21</sup>.

---

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las crisis epilépticas son consideradas síntomas cardinales de la encefalitis mediada por anticuerpos NMDA-r y se presentan en la mayoría de los casos en la etapa aguda de la enfermedad; incluso algunos pacientes pueden debutar o padecer estado epiléptico en el

curso de la misma; sin embargo, existen pocos trabajos que se enfoquen en describir las características de las crisis epilépticas, su frecuencia, el uso de FAEs, los factores pronósticos para el control de las crisis epilépticas y la persistencia de éstas ya pasada la etapa aguda y su evolución habiendo recibido tratamiento inmunomodulador, además de que no existe en la literatura aún series de casos de población mexicana.

---

## 4. HIPÓTESIS

Siendo el objetivo principal la descripción de una entidad nosológica, no se propone una hipótesis principal en particular.

---

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRIMARIO

- A. Determinar las características de las crisis epilépticas en el periodo agudo de la enfermedad y en el seguimiento a 12 y 24 meses de los pacientes con encefalitis por anti-NMDA en el INNN.

### 5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- A. Determinar la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN
- B. Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN en relación con la presencia de crisis epilépticas.
- C. Evaluar las características semiológicas de las crisis epilépticas en pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN.
- D. Evaluar la respuesta a fármacos anti epilépticos en pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN.
- E. Determinar factores de mal pronóstico para control de crisis epilépticas agudas en pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN.
- F. Determinar la persistencia de crisis epilépticas o epilepsia a largo plazo en pacientes con encefalitis por NMDA en el INNN después de haber recibido tratamiento inmunomodulador.
- G. Determinar el pronóstico funcional medido por escala modificada de Rankin (mRS) del paciente con encefalitis por NMDA que tuvieron crisis epilépticas.

---

## 6. JUSTIFICACIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra receptores de NMDA se considera una enfermedad relativamente nueva; a pesar de que ya existe basta literatura a nivel mundial que describa sus características clínicas y la evolución después del tratamiento, sin embargo, poco se ha publicado en específico acerca del pronóstico de estos pacientes en cuanto a las crisis epilépticas después de pasada la etapa aguda de la enfermedad, y sobre todo se desconoce si padecer encefalitis por NMDA es un factor de riesgo para desarrollar epilepsia. Es por eso que pretendemos analizar las características de los pacientes con encefalitis por NMDA en una cohorte de población mexicana del INNN haciendo especial énfasis en las características y el seguimiento de las crisis epilépticas.

---

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

#### A. Diseño

Estudio descriptivo, analítico, de cohorte ambispectiva.

#### B. Población y muestra

Pacientes mayores de 16 años que cuenten con el diagnóstico de encefalitis anti NMDA confirmada que estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, urgencias y piso de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Se usará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en el periodo de mayor de 2014 a agosto de 2019, haciendo las respectivas mediciones al año y a los 2 años de seguimiento, incluyendo pacientes con tiempo de seguimiento mínimo de 1 año y también a aquellos que hayan fallecido por alguna causa relacionada con el diagnóstico principal.

#### C. Criterios de selección del estudio

##### Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de encefalitis por NMDA :
  - a. Inicio rápido (<3meses) con uno o más de los siguientes síntomas:
    - Comportamiento anormal
    - Alteraciones en el lenguaje
    - Crisis epilépticas
    - Trastorno del movimiento
    - Alteración del estado de alerta
    - Disfunción autonómica o hipoventilación central
  - b. Detección de anticuerpo anti receptores de NMDA en LCR.
  - c. Exclusión de otras patologías que ocasionen la sintomatología.
2. Pacientes hospitalizados en el INNN por primer evento o por recaída
3. Expediente clínico con registro de las variables requeridas para el estudio completo
4. Se incluirá a los pacientes que hayan fallecido durante el internamiento o en el seguimiento que cumplan con los criterios previos.

#### Criterios de no inclusión

Pacientes con cuadro clínico de encefalitis por NMDA que no tengan estudio confirmatorio de anticuerpos anti receptores de NMDA en LCR.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de epilepsia previo al cuadro de encefalitis por NMDA.

Pacientes con encefalitis autoinmune por otras patologías. Pacientes con otros diagnósticos neurológicos previos que pudieran modificar la evolución natural de la encefalitis anti NMDA.

#### Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con los datos completos en el expediente clínico.

Paciente que durante el seguimiento padezcan alguna otra enfermedad sistémica que condicione un empeoramiento definitivo de su condición general.

#### D. Análisis Estadístico

El análisis se realizará usando SPSS y Excel. La descripción de las variables continuas se hará a través de medidas de tendencia central. Las variables categóricas se expresarán en porcentajes.

Si el número de casos lo permite, se realizarán análisis de asociación mediante pruebas de Spearman y Pearson para determinar cuáles son aquellas variables que se asocian a mayor duración y frecuencia de crisis epilépticas.

## 7.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIONES OPERACIONALES	INDICADORES
<b>FACTORES DEMOGRÁFICOS</b>			
Edad	Cuantitativa continua (años)	Número de años cumplidos	Años
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	1. Hombre 2. mujer
Escolaridad	Cualitativa nominal	División de los niveles que conforman el Sistema Educativo Nacional Mexicano (INEGI)	1. Sin escolaridad 2. primaria 3. secundaria 4. bachillerato 5. licenciatura 6. posgrado
Estado Civil	Cualitativa nominal	Situación personal en que se encuentra una persona física en relación a otra.	1. Soltero 2. Casado 3. Unión libre 4. Divorciado
Ocupación	Cualitativa nominal	Oficio o profesión que desempeña una persona en la sociedad	1. Desempleado/ Sin ocupación 2. Empleado sin remuneración 3. Empleado con remuneración 4. Estudiante
Historia previa de epilepsia	Cualitativa dicotómica	Antecedente de epilepsia antes de presentar la enfermedad en cuestión (Encefalitis por NMDAr)	Presente o ausente
Presencia de tumoración	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia o no de tumor	Presente o ausente
Tumoración	Cualitativa nominal	Tipo de tumor encontrado durante el curso de la enfermedad	Descripción de tumoración
<b>PRESENTACIÓN CLÍNICA</b>			

Síntomas inicial	Cualitativa nominal	Primer síntoma presentado por el paciente durante su evolución de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crisis Epiléptica</li> <li>2. Estado Catatónico</li> <li>3. Síntoma psiquiátrico</li> <li>4. Alteración del Alerta</li> <li>5. Trastorno del movimiento</li> <li>6. Disfunción Autonómica</li> </ol>
Crisis epilépticas	Cualitativa nominal	Se realizará la descripción de las crisis en base al inicio si es focal, generalizado o desconocido, según la nueva clasificación de la ILAE. (Scheffer 2017)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Focal motor</li> <li>2. Focal no motor</li> <li>3. Generalizada motora</li> <li>4. Generalizada no motora</li> <li>5. De inicio desconocido</li> </ol>
Estado epiléptico	Cualitativa nominal	Crisis epiléptica generalizada (tónica clónica) con duración mayor de 5 minutos (o cuando la actividad epiléptica motora se presente de manera recurrente sin retornar a su estado de conciencia previa entre eventos) y focal o ausencia mayores de 10 minutos, basados en la clasificación reciente de la ILAE (Trinka E, 2015)	Presente o ausente
Clasificación de Estado epiléptico	Cualitativa nominal	Según la crisis epiléptica predominante en el estado epiléptico basados en la clasificación reciente de la ILAE (Trinka E, 2015)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. tónico- clónico</li> <li>2. mioclónico</li> <li>3. tónico</li> <li>4. clónico</li> <li>5. focal motor</li> </ol>

Estado Epiléptico Severidad	Cualitativa nominal	El estado epiléptico refractario se define cuando el estado epiléptico continua a pesar del uso intravenoso de dos FAEs (uno de los cuales es un benzodiazepina) (Rossetti AO L. D., 2011) El estado epiléptico súperrefractario es el que continua por más de 24 horas después del inicio de terapia con anestésicos, incluyendo aquellos casos en el que el EE se presenta nuevamente al disminuir la anestesia (Shorvon S, 2011).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado epiléptico establecido</li> <li>2. Estado epiléptico refractario</li> <li>3. Estado epiléptico súperrefractario</li> <li>4. Estado epiléptico no convulsivo con coma</li> <li>5. Estado epiléptico no convulsivo sin coma</li> <li>6. Estado epiléptico no convulsivo focal</li> </ol>
Estado Epiléptico Refractario de recién Inicio (NORSE)- Debut con status	Cualitativa nominal	Presencia de estatus epiléptico refractario, sin antecedente previo de epilepsia y sin etiología inicial aparente. (Gaspard 2015)	Ausente o Presente
Estado catatónico	Cualitativa dicotómica	Dos o más puntos en la escala de Bush Francis (Sienaert 2011).	Expediente clínico: Ausente/presente
Síntoma psiquiátrico	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de algún síntoma relacionado con alteración mental o del comportamiento tal como: psicosis, manía, apraxias, alteraciones en el habla, síntomas cognitivos, síntomas conductuales.	Expediente clínico: Ausente/presente
Alteración de alerta	Cualitativo ordinal	Estado de alerta en 4 categorías: alerta, cuando el paciente no presenta alteración alguna; somnoliento, cuando requiere estímulo verbal para poder despertarlo; estupor cuando requiere de estímulo nociceptivo y coma cuando no tiene respuesta. (Plum y Posner 2011)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. alerta</li> <li>2. somnoliento</li> <li>3. estuporoso</li> <li>4. coma</li> </ol>
Trastorno del movimiento	Cualitativa nominal dicotómica	La presencia de alteraciones hipercinéticas tales como: discinesias orofaciolinguales, distonías, tremor, movimientos coreoatetósicos y/o balismo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. discinesias orofaciolinguales</li> <li>2. distonía</li> <li>3. tremor</li> <li>4. coreo atetosis</li> <li>5. balismo</li> </ol>

Disfunción autonómica	Cualitativa nominal dicotómica	Afección del sistema nervioso autónomo, el cual se encarga de las funciones involuntarias, relacionadas con la homeostasis del cuerpo y su respuesta al medio	Ausente/presente
Tipo de Disfunción autonómica	Cualitativa nominal		1. Ortostatismo 2. Taquicardia/ Bradicardia 3. Hiperhidrosis
<b>PARACLÍNICOS</b>			
Líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	Resultados del estudio de LCR	1. Pleocitosis 2. Hiperproteinorraquia 3. Pleocitosis + hiperproteinorraquia 4. Normal
Anticuerpos NMDA	Cualitativa nominal	Resultado de NMDA	1. Negativo 2. Positivo en LCR y Suero 3. Solo positivo en LCR 4. Solo positivo en Suero
Resonancia Magnética (IRM)	Cualitativa nominal	Hallazgos en Resonancia Magnética- Hiperintensidad en T1, T2 y T2 FLAIR	Normal/ Anormal
Alteración focal en IRM	Cualitativa nominal	Sitio de alteración en IRM	1. Corteza frontal 2. Temporal 3. parietal 4. occipital 5. cerebelar 6. núcleos de la base
Electroencefalograma	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma	1. Normal/ Anormal
Electroencefalograma actividad	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma de manera específica.	2. Actividad lenta difusa 3. Actividad lenta focal 4. Actividad epileptiforme 5. Patrón Delta Brush Extremo
PET CT	Cualitativa nominal	Descripción del Metabolismo sectorial con FDG: Frontal, temporal, parietal, occipital, cerebelar, núcleos de la base	PET CT: Hipometabolismo / hipermetabolismo / mixto



TRATAMIENTO			
Primer maniobra terapéutica empleada para el tratamiento de la encefalitis	Cualitativa nominal	Primer maniobra terapéutica utilizada para el tratamiento de la encefalitis.	Metilprednisolona Plasmaféresis Inmunoglobulina Rituximab Ciclofosfamida Terapia conjunta
Metilprednisolona	Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa discreta	Uso de metilprednisolona en el tratamiento agudo de la enfermedad	Reporte clínico SI/No Número de días y dosis.
Plasmaféresis	Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa discreta	Realización de recambios plasmáticos como tratamiento agudo de la enfermedad y número de recambios realizados.	Reporte clínico SI/No Número de recambios
Inmunoglobulina	Cualitativa nominal dicotómica Cuantitativa	Administración de inmunoglobulina a 0.4 g/kg/día como tratamiento agudo de la enfermedad	Reporte clínico SI/No Número de días
Rituximab	Cualitativa nominal dicotómica	Administración de Rituximab como tratamiento de la enfermedad	Reporte clínico Si/No
Ciclofosfamida	Cualitativa nominal dicotómica	Administración de Ciclofosfamida como tratamiento de la enfermedad	Reporte clínico Si/No
Resección tumoral	Cualitativa nominal dicotómica	Realización o no de resección del tumoral	Reporte clínico: Si/ No
Resultado de patología	Cualitativa nominal	Descripción del resultado histopatológico del tumor resecado.	Descripción del resultado
Días de inicio de los síntomas hasta inicio del tratamiento inmunomodulador	Cuantitativa continua (días)	Conteo de los días transcurridos desde el 1er síntoma hasta el inicio del tratamiento inmunomodulador	Reporte clínico en expediente
FAES			

Número de FAEs	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	Descripción de los fármacos antiepilépticos utilizados y dosis por FAE.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carbamazepina</li> <li>2. Clobazam</li> <li>3. Clonazepam</li> <li>4. Gabapentina</li> <li>5. Lacosamida</li> <li>6. Lamotrigina</li> <li>7. Levetiracetam</li> <li>8. Oxcarbazepina</li> <li>9. Fenobarbital</li> <li>10. Fenitoina</li> <li>11. Pregabalina</li> <li>12. Primidona</li> <li>13. Rufinamida</li> <li>14. Topiramato</li> <li>15. Valproato</li> <li>16. Vigabatrina</li> </ol>
Farmacoresistencia FAES	Cualitativa nominal	Se consideró como paciente farmacoresistente a aquel en tratamiento con más de dos fármacos antiepilépticos bien toleradas y adecuadamente indicados que no logran la libertad de crisis. (Kwan 2009)	Presente Ausente Indeterminada
Fármacos anestésicos (SE)	Cualitativo nominal	Descripción del tipo de fármaco utilizados para manejo de estatus epiléptico refractario: propofol, midazolam, tiopental.	Reporte clínico en expediente Si/No Cual
Terapia electroconvulsiva	Cualitativo nominal	Realización o no de terapia electroconvulsiva.	Reporte clínico en expediente Si/No
<b>CURSO CLINICO EN HOSPITALIZACION</b>			
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativo discreto	Número de días de hospitalización hasta su egreso o fallecimiento.	Reporte clínico: Número de días
Complicaciones	Cualitativo nominal	Complicaciones reportadas durante la hospitalización del paciente.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía</li> <li>2. IVU</li> <li>3. Sepsis</li> <li>4. Choque séptico</li> <li>5. Otras</li> <li>6. Ninguna</li> </ol>
Intubación orotraqueal	Cualitativo nominal	Se describe si se requirió o no manejo avanzado de la vía aérea por la causa que sea.	Reporte clínico: Si/ No
Mortalidad	Cualitativo nominal dicotómica	Se notifica si fallece paciente durante su hospitalización.	Reporte clínico: Si/ No
<b>SEGUIMIENTO A LOS 12 Y 24 MESES</b>			

<p>Escala modificada de Rankin al egreso</p>	<p>Cuantitativo discreto</p>	<p>Medición de escala modificada de Rankin al egreso hospitalario.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. sin síntomas</li> <li>2. sin incapacidad significativa</li> <li>3. incapacidad leve</li> <li>4. incapacidad moderada</li> <li>5. incapacidad moderadamente severa</li> <li>6. incapacidad severa</li> <li>7. defunción</li> </ol>
<p>FAES al egreso</p>	<p>Cuantitativo discreto Cualitativo nominal</p>	<p>Descripción de fármacos antiepilépticos indicados al egreso hospitalario.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carbamazepina</li> <li>2. Clobazam</li> <li>3. Clonazepam</li> <li>4. Gabapentina</li> <li>5. Lacosamida</li> <li>6. Lamotrigina</li> <li>7. Levetiracetam</li> <li>8. Oxcarbazepina</li> <li>9. Fenobarbital</li> <li>10. Fenitoina</li> <li>11. Pregabalina</li> <li>12. Primidona</li> <li>13. Rufinamida</li> <li>14. Topiramato</li> <li>15. Valproato</li> <li>16. Vigabatrina</li> </ol>
<p>FAES al año de seguimiento</p>	<p>Cuantitativo discreto Cualitativo nominal</p>	<p>Descripción de fármacos antiepilépticos utilizados al año de seguimiento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carbamazepina</li> <li>2. Clobazam</li> <li>3. Clonazepam</li> <li>4. Gabapentina</li> <li>5. Lacosamida</li> <li>6. Lamotrigina</li> <li>7. Levetiracetam</li> <li>8. Oxcarbazepina</li> <li>9. Fenobarbital</li> <li>10. Fenitoina</li> <li>11. Pregabalina</li> <li>12. Primidona</li> <li>13. Rufinamida</li> <li>14. Topiramato</li> <li>15. Valproato</li> <li>16. Vigabatrina</li> </ol>

FAES a 24 meses de seguimiento	Cuantitativo discreto Cualitativo nominal	Descripción de fármacos antiepilépticos utilizados a los 24 meses de seguimiento.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carbamazepina</li> <li>2. Clobazam</li> <li>3. Clonazepam</li> <li>4. Gabapentina</li> <li>5. Lacosamida</li> <li>6. Lamotrigina</li> <li>7. Levetiracetam</li> <li>8. Oxcarbazepina</li> <li>9. Fenobarbital</li> <li>10. Fenitoina</li> <li>11. Pregabalina</li> <li>12. Primidona</li> <li>13. Rufinamida</li> <li>14. Topiramato</li> <li>15. Valproato</li> <li>16. Vigabatrina</li> </ol>
Apego a tratamiento	Cualitativo nominal dicotómico	Toma de la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito a lo largo del tiempo prescrito. (OMS)	Reporte clínico: Si/No
Crisis por mes	Cuantitativo discreto	Número de crisis epilépticas cuantificadas por mes	Reporte clínico
Crisis epilépticas semiología	Cualitativo nominal	Descripción de las crisis en base al inicio si es focal, generalizado o desconocido, según la nueva clasificación de la ILAE. (Scheffer 2017)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Focal motor</li> <li>2. Focal no motor</li> <li>3. Generalizada motora</li> <li>4. Generalizada no motora</li> <li>5. De inicio desconocido</li> </ol>
Recaída clínica	Cualitativa dicotómica	La recaída clínica se definió como el inicio de nuevos síntomas psiquiátricos o síndrome neurológico, no explicado por otras causas y que mejora con inmunoterapia o de manera espontánea (Gabilondo 2011).	Reporte clínico: SI/NO
Libre de Crisis	Cualitativa nominal	Definido como ausencia de crisis durante 3 veces el intervalo entre crisis antes del tratamiento en el último año.	Reporte clínico: SI/NO
Libertad de crisis Clasificación			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Libre de crisis por un año</li> <li>2. No determinado 1 a 11 meses</li> <li>3. Recaídas por mal apego</li> <li>4. Persiste con crisis</li> </ol>

### 7.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se sometera al comité de etica del Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirugia, no requiere consentimiento informado ya que el estudio es descriptivo observacional, los datos se tomaran del expediente de los pacientes.

### 7.4 CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero
  - i. Es un estudio descriptivo, no requiere aporte financiero
- b) Recursos con los que se cuenta
  - i. Computadora con procesador de textos, EXCEL y licencia institucional de SPSS
- c) Recursos a solicitar: No aplica
- d) Análisis del costo por paciente
  - i. No representa costo

### 7.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
Realización y sometimiento del protocolo al comité de Investigación	Marzo 2018
Aprobación del Protocolo	Marzo- Abril 2018
Captación de pacientes Revisión de expedientes Consentimiento informado Llenado de base de datos	Abril 2018- Enero 2019
Seguimiento de los pacientes egresados	Abril 2018- Mayo 2019
Análisis de Datos	Junio 2019
Análisis de datos final	Julio 2019
Análisis de Datos Final y Redacción del manuscrito para publicación	Julio 2019

---

## 8. RESULTADOS

En el periodo de enero 2010 a diciembre 2018 acudieron 66 pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos contra receptores de NDMA positivos, de los cuales se excluyó un caso por contar con diagnóstico de epilepsia previa.

Treinta y cuatro pacientes son hombres (52%); la media de edad de estos pacientes fue de 26 años (DE  $\pm 9$ ), la media de edad de las mujeres fue de 24 años (DE  $\pm 6$ ) y de los hombres de 26 años (DE  $\pm 11$ ).

Veintiocho pacientes eran procedentes de la Ciudad de México (43%), diecisiete del Estado de México (26%), el resto de estados como Guerrero, Puebla, Hidalgo, Morelos, Veracruz, Oaxaca, entre otros. EL 60% de los pacientes finalizó educación media superior.

Del total de casos, cincuenta (77%) fueron identificados entre enero del 2016 y diciembre de 2018, siendo el 2017 el año con mayor captación de pacientes (n=21).

En cuanto a la sintomatología inicial del cuadro de encefalitis, treinta y tres pacientes (50%) debutaron con síntomas psiquiátricos, veinticuatro (37%) con epilepsia, siete (11%) con síntomas cognitivos y alteraciones del habla y uno (1%) con trastornos del movimiento.

Cincuenta y dos (79%) presentaron crisis epilépticas durante la evolución del cuadro clínico, de los cuales 20 (39%) las describieron como de inicio focal motor, veinte (39%) generalizada motora, ocho (15%) de inicio desconocido y 4 (8%) focal no motora. No hubo diferencia en cuanto a la presencia de crisis con el género y edad ( $p= 0.571$  y  $0.147$  respectivamente).

Dieciséis pacientes (31%) tuvieron estado epiléptico, de estos en 11 (69%) se clasificó como tónico clónico, en 3 (19%) focal motor y en 2 (12%) como estado epiléptico no convulsivo. En cuanto a la severidad del estado epiléptico, en 7 pacientes (44%) se clasificó como establecido, en 2 (12%) como refractario y en 7 (44%) como superrefractario.

Del total de pacientes que presentaron crisis epilépticas, cuatro (8%) debutaron con estado epiléptico, de los cuales en 3 se catalogó como estado epiléptico superrefractario de nuevo inicio "NORSE" por sus siglas en inglés y el otro como estado epiléptico establecido.

El promedio de FAEs utilizados fue de 2 con un rango de 0 a 6 (DE  $\pm 1$ ); en 17 pacientes (33%) se utilizaron más de 3 fármacos, sólo un paciente (2%) utilizó 6 FAEs. Dieciséis pacientes (31%) se catalogaron según la definición operacional como farmacorresistentes, de los cuales 12 pacientes (75%) tuvieron Estado Epiléptico ( $p<0.0001$ ), siendo más prevalente el Estado superrefractario y el establecido (6 pacientes en cada uno).

El FAE más utilizado fue Levetiracetam, fue indicado en 31 pacientes que presentaron crisis epilépticas (60%), seguido de Valproato de Magnesio en 24 (46%), Lacosamida en 17 (33%) y Fenitoina en 15 (29%); también se usó Carbamazepina, Lamotrigina, Clonazepam, Brivaracetam, Topiramato, Oxcarbazepina pero con mucho menor frecuencia.

Veintiún (32%) pacientes utilizaron medicamentos anestésicos, en 13 de ellos (62%) no fue relacionado a estado epiléptico refractario o superrefractario, si no a complicaciones como choque séptico. El fármaco más frecuentemente utilizado en estado epiléptico de esta índole fue el Midazolam en un 62%(n=5), posteriormente Tiopental con 25% (n=2) y Propofol 13% (n=1).

A todos los pacientes con encefalitis se les abordó con citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), resonancia magnética de cráneo, electroencefalograma (EEG) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT).

En cuanto al citoquímico de LCR, treinta y tres pacientes (51%) obtuvieron un resultado anormal, veinticuatro (37%) tuvieron pleocitosis aislada (definida como celularidad > a 5 cel/dl), tres (5%) únicamente proteinorraquia y 6 (9%) ambos hallazgos en LCR.

De los pacientes que desarrollaron crisis epilépticas, veintiocho (54%) tuvo un citoquímico anormal; no se encontró diferencia significativa entre este grupo de pacientes comparado con los que no tuvieron crisis ( $p=0.32$ ).

De los pacientes que desarrollaron estado epiléptico, once (68%) tuvieron un LCR anormal, sin demostrar significancia estadística cuando se compararon con el grupo que únicamente tuvo crisis ( $p= 0.15$ )

La resonancia magnética de cráneo se realizó durante las primeras semanas de la hospitalización reportando aumento de la captación de señal en T2 y FLAIR a nivel temporal tanto uni como bilateral en 31 pacientes (48%), en 7 (11%) en corteza frontal; se reportó normal en 23 pacientes (35%). Tampoco se encontró diferencia significativa en la frecuencia de anormalidades en la IRM cuando se comparó el grupo de pacientes con crisis con el que no las desarrolló ( $p=0.64$ )

Se realizó un EEG a todos los pacientes encontrando actividad lenta difusa en 32 de ellos (49%), actividad lenta focal en 6 (9%), actividad epileptiforme en 10 (15%); se identificó patrón delta brush extremo únicamente en 11 (17%), de los cuales 10 (90%) correspondía al grupo de pacientes con crisis epilépticas, sin embargo esto no representó una diferencia significativa ( $p= 0.29$ ). El patrón Delta Brush no se asoció a farmacorresistencia ( $p=0.69$ ). En 6 pacientes (9%) se reportó un EEG normal.

Únicamente a 61 de los pacientes (94%) se les realizó estudio de PET-CT, de los cuales la totalidad de ellos se reportaron anormales con un patrón de hipometabolismo occipital e hipermetabolismo a nivel de núcleos de la base y corteza temporal.

La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento en la etapa aguda de la enfermedad y durante su hospitalización; en 56 pacientes (86%) la primera maniobra inmunomoduladora utilizada fue Metilprednisolona, en 5 (8%) recambios plasmáticos, en 2 (3%) Dexametasona y el restante Inmunoglobulina y Ciclofosfamida (1 paciente respectivamente por cada uno).

Treinta y tres (51%) requirieron el uso de 3 maniobras inmunomoduladoras incluyendo tanto primera como segunda línea de tratamiento; veinte (31%) requirieron 2, cuatro (6%) únicamente una, mientras que 8 (12%) de los pacientes recibieron más de 4 a 5 maniobras durante este periodo.

Cincuenta y dos pacientes (80%) fueron tratados con PLEX con un media de 5 recambios (DE 3), 12 (18%) con Inmunoglobulina, 38 (58%) con Ciclofosfamida y 17 (26%) de los pacientes con Rituximab. No se encontró diferencia entre el número de maniobras utilizadas en pacientes con crisis epilépticas y estado epiléptico, y los que no presentaron estas entidades ( $p= 0.45$ ).

Se cuantificaron los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la aplicación del primer tratamiento inmunomodulador, se obtuvo una media de 36 días (DE  $\pm 40$ ) con un rango de 6 a 236 días; Se pensó que la presencia de crisis epilépticas como parte del cuadro podría predisponer al clínico a sospechar del diagnóstico de manera más rápida e iniciar el tratamiento, sin embargo no se encontró relación significativa ( $p=0.85$ ). De igual manera se analizó si los días de retraso del tratamiento tenían relación con farmacorresistencia, días de estancia intra hospitalaria, mRs al egreso, libertad de crisis al año, pero tampoco se encontró diferencia significativa ( $p= 0.77, 0.79, 0.24, 0.54$  respectivamente).

Con respecto a la presencia de teratomas, a 14 (21%) de los pacientes se les encontró por ultrasonido anomalías ováricas o testiculares, de los cuales 6 fueron teratomas, 3 quistes testiculares, 2 quistes complejos de ovario, 1 absceso ovárico y 1 cáncer papilar de tiroides. Todas las lesiones fueron resecaadas. No hubo diferencia en la presencia de teratomas entre los pacientes con crisis y los que no las presentaron ( $p=0.415$ ).

Durante su hospitalización 22 pacientes se complicaron con choque séptico y neumonía (34%), siete desarrollaron infecciones de vías urinarias graves (11%), otros 7 tuvieron otras complicaciones; Tres pacientes fallecieron (4.6%), todos relacionados a estas complicaciones infecciosas. Veintisiete pacientes (41.5%) no presentaron ninguna complicación médica. Los pacientes que desarrollaron estado epiléptico tuvieron más complicaciones que los que no, principalmente choque séptico y neumonía ( $P=0.043$ ).

Fueron 3 pacientes los que fallecieron durante la hospitalización, todos tuvieron estado epiléptico, en dos se catalogó como estado superrefractario, de los cuales uno fue NORSE; el faltante fue estado epiléptico establecido.

La media de días de estancia intra hospitalaria fue de 51 días con una DE de  $\pm 44$  y un rango de 4 a 199 días.

La puntuación promedio en la escala modificada de Rankin fue de 2 puntos con una DE  $\pm 1$  y un rango de 0 a 6. Cuarenta pacientes (62%) fueron egresados con una mRs de 1 a 2 puntos, dieciocho (30%) con mRs de 3 a 5 puntos; sólo 3 pacientes (5%) se clasificaron como mRs de cero. Se encontró una correlación positiva entre el tiempo transcurrido para el inicio del tratamiento inmunomodulador y el mRs al egreso ( $c=1$ ).\*\*

No encontramos diferencia significativa entre el mRs al egreso y la presencia de crisis ( $p=0.18$ ) y tampoco entre este y la libertad de crisis al año ( $p=0.54$ ).

Del total de pacientes que tuvieron crisis epilépticas, veintiséis (50%) se egresaron con un FAE, catorce (27%) con 2, nueve pacientes (18%) con más de 3; sólo 1 paciente se dió de alta sin FAE. El promedio fue de 1 con un rango de 0 a 4.



Durante el seguimiento a los 12 meses, cuatro no volvieron a consulta (8%), siete (14%) pacientes no tenían fármacos antiepilépticos y se encontraban libres de crisis, veintitrés (46%) tomaban uno, diez (20%) tomaban 2, seis (12%) tres, sólo 2 pacientes (4%) continuaban con 4 FAES. Sin embargo únicamente se documentó persistencia de crisis al año en 4 pacientes (10%), de los cuales uno continuaba con 8 crisis por mes, uno reportó 2 crisis por mes y otro 1 cada 3 meses; un paciente tuvo persistencia de crisis por mal apego a tratamiento. La semiología de las crisis en estos pacientes se clasificó como de inicio focal no motor.

Se encontró que la presencia de estado epiléptico y que este fuera superrefractario son factores que pueden influir en la persistencia de crisis durante el seguimiento ( $p=0.065$  y  $0.013$  respectivamente).

No se documentó asociación entre la presencia de farmacorresistencia con FAEs durante la hospitalización, hallazgos del EEG agudo y la mRs (mRs 0-2 y 3-5 respectivamente) al egreso y libertad de crisis ( $p=0.230, 0.56$  y  $0.411$ ).

Nueve pacientes (14%) presentaron recaída clínica del cuadro previo, de los cuales 5 (56%) habían presentado crisis epilépticas durante el primer episodio, de estos sólo uno tuvo estado epiléptico. No se encontró relación significativa de estas variables con la presencia de recaída ( $p= 0.72, 0.98, 0.85$ , respectivamente).

Sólo 33 pacientes, por el año de diagnóstico, han cumplido seguimiento por 2 años, de estos, 24 (72.72%) están en el grupo con presencia de crisis epilépticas; de este último total, 14 pacientes (42.4%) se encuentran libres de FAES y 22 (82%) cumplen criterios para libertad de crisis; tres no han acudido a sus consultas de control y 2 pacientes (8%) persisten con crisis.

Veintiséis pacientes no tienen EEG de seguimiento (52%), dieciocho (36%) se reporta normal, el resto persiste con disfunción ya sea focal o generalizada.

---

## 9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Al igual que el resto de series de casos reportados en el mundo, en nuestra cohorte la encefalitis autoinmune anti NMDA-r fue más prevalente en personas jóvenes, sin embargo vimos que la relación hombre: mujer fue de 1:1, siendo que se había visto una predominancia importante del género femenino en otros centros<sup>7,12</sup>.

A pesar de que el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es considerado un centro de referencia a nivel nacional, la mayoría de los pacientes incluidos provenían de estados colindantes, esto pudiera ser por que existen otras Instituciones de referencia en estados como Jalisco y Nueva León que también tienen la infraestructura para diagnosticar y tratar a este tipo de pacientes.

La encefalitis autoinmune anti NMDA-r es una entidad relativamente nueva, los primeros casos se reportaron en el 2005<sup>6,22</sup>; los diferentes centros han adquirido experiencia en identificarlos a través del tiempo<sup>22</sup>; lo mismo observamos en el Instituto, la mayoría de los casos fueron captados en los últimos años.

Las crisis epilépticas son un síntoma cardinal en esta enfermedad , sin embargo, en aquellos pacientes mayores de 18 años el síntoma debut suele ser la alteración conductual o psiquiátrica<sup>18</sup>, al igual que en nuestra cohorte.

Nosotros reportamos un 80% de prevalencia de crisis epilépticas, de las cuales las más frecuentes fueron las focales motoras en igual número que las de inicio generalizado; en la literatura encontramos el mismo porcentaje de prevalencia en la población adulta, sin existir una semiología de crisis característica de esta enfermedad, las más comúnmente reportadas fueron las de inicio generalizado tónico-clónico seguidas de las focales motoras <sup>2,3,13</sup>.

La incidencia de estado epiléptico en la encefalitis NMDA-r es aproximadamente de 25-50% de los cuales 35% desarrollan estado epiléptico refractario<sup>3</sup> y 10% superrefractario<sup>2</sup>; estas cifras son muy parecidas a las nuestras. No se ha establecido la frecuencia de NORSE en pacientes con este tipo de encefalitis, hay reportes de caso únicamente<sup>23,25</sup>, sin embargo se sabe que la primera causa de NORSE es la criptogénica y la segunda es la etiología autoinmune<sup>24</sup>; nosotros reportamos 3 casos.

En nuestros pacientes así como lo descrito en otras series en el mundo se utilizaron en promedio 2 FAEs, logrando un adecuado control de las crisis, únicamente 32% fueron farmacorresistentes durante la etapa aguda <sup>2,3</sup>.

No existen consensos estandarizados en cuanto a que FAE utilizar en el contexto específico de encefalitis anti-NMDAr, sin embargo lo fármacos más utilizados en orden de frecuencia, según la literatura existente son levetiracetam, ácido valproico, carbamazepina, fenitoina, clobazam, lacosamida, oxcarbazepina y lamotrigina<sup>3</sup>. Coincidimos en la frecuencia de uso de la mayoría, excepto por carbamazepina, esto debido a que su presentación oral dificulta su uso en pacientes que no cooperan con esta forma de administración como es el caso de la mayoría. No se ha logrado demostrar superioridad de algún FAE sobre otro <sup>3</sup>.

Se ha establecido que existe diferencia en los patrones de EEG entre los pacientes que desarrollan crisis y los que no, sin embargo en nuestra cohorte no hubo significancia estadística, la mayoría tenían un EEG disfuncional <sup>2</sup>.

Como se pensaría los pacientes que desarrollaron estado epiléptico tuvieron mayor número de complicaciones intrahospitalarias, incluyendo muerte. Las únicas 3 defunciones reportadas fueron secundarias a complicaciones infecciosas, lo cual nos hace concluir que el desarrollar estado epiléptico prolonga la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y la exposición a patógenos multidrogaresistentes.

Podría considerarse en este caso al estado epiléptico como un predictor de mortalidad, sin embargo se necesitan ampliar la muestra para poder afirmarlo.

Después del tratamiento inmunomodulador y la remisión del cuadro clínico, los pacientes lograban buen control de las crisis, incluso el 50% dándose de alta sólo con un FAE; durante el seguimiento al año persistía el mismo número de FAE, sin embargo ,únicamente el 10% persistían con crisis.

Es debatido el uso crónico de los FAEs en estos pacientes ya que se ha establecido que el riesgo de desarrollar epilepsia crónica es bajo (10% aproximadamente)<sup>2,3,21</sup>, incluso existen estudios donde se reporta la remisión completa de las crisis en el 96% de los pacientes a 1 año<sup>3</sup> y otros de 100% a 2 años<sup>2</sup>. En uno de ellos se demostró además que los pacientes lograban un mejor control de las crisis después de la inmunoterapia<sup>3</sup>, lo que

nos hace pensar que es seguro retirar el fármaco anti epiléptico después de controlado el mecanismo inmunológico. Lo único que si demostró ser un factor limitante para obtener esta libertad fue la presencia de estado epiléptico y su severidad durante la enfermedad aguda.

Algunos asocian la presencia de crisis y estado epiléptico con la recaída clínica, sin embargo este hallazgo no fue positivo en nuestro análisis<sup>26</sup>.

---

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse, *Neurology*® 2016;87:2471–2482.
2. Liu X, Yan B, Wang R, Chen L, Chen C, Dong Z and Zhen H, Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study, *Epilepsia* 2017:1–8.
3. De Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete M. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;10.1212/WNL.0000000000007475.
4. González P, Rodríguez M, Cervantes A, Calleja J, González A, Encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR): reporte de un caso, *Gaceta Médica de México*. 2014;150:348-51.
5. Serafini A, Lukas R, VanHaerents S, Warnke, Tao J, Rose S, Shasha W, Paraneoplastic epilepsy, *Epilepsy & Behavior* 61 (2016) 51–58.
6. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):63-74.
7. Gable M, Sheriff H, Dalmau J. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7):899-904.
8. Newman M, Blum S, Wong R, Scott J, Prain K et al., Autoimmune encephalitis, *Intern Med J*. 2016 Feb;46(2):148-57.
9. Herken J, Prüs H, Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients, *Front. Psychiatry* 2017;8:25.
10. Fisher R, Acevedo C, Arzimonaglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C et al., A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia* 2014, 55(4):475-482.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.

12. Dalmau J, Gleichman A, Hughes E. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-1098.
13. Cooray G, Sengupta B, Douglas P. ID 202 – Characterising seizures in anti-NMDA-receptor encephalitis with Dynamic Causal Modelling. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(3):e111.
14. Gresa-Arribas N, Titulaer M, Torrents A. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):167-177.
15. Herlopian A, Rosenthal E, Chu Catherine, Cole A, Struck A. Extreme delta brush evolving into status epilepticus in a patient with anti-NMDA encephalitis, *Epilepsy&Behavior Case Reports* 2017; 7:69-71.
16. Irani S, Bera K, Waters P. 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(6):1655-1667.
17. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(1):1.
18. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-165.
19. Bartolini L, Muscal E, Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey, *J Neurol* (2017) 264:647–653.
20. Balu R, McCracken L, Lancaster E. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2018;92(3):e244-e252.
21. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):345-353.
22. Vitaliani R, Mason W, Ances B. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2005;58(4):594-604.
23. Murat M, Erdem T, Erdag E, Bebeck N, Baykan B, Gurses C, Investigation of anti-neuronal antibodies in status epilepticus of unknown etiology: a prospective study, *Acta Neurol Belg* (2017) 117:841–848.
24. Gaspard N, Foreman B, Alvarez V, Cabrera C, Probasco J et. al, New-onset refractory status epilepticus, etiology, clinical features, and outcome, *Neurology*, 2015; 85:1604-1613.
25. Kaplan P, Probasco J, Limbic and new onset refractory tonic status epileptics (NORSE) in anti-NMDAR encephalitis, *Clinical Neurophysiology Practice* 2, 2017; 140-143.
26. Gabilondo I, Saiz A, Galan L. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996-999.