



---

---

“UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO”

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“PERFIL EPILÉPTICO , ELECTROENCEFALOGRÁFICO Y TERAPÉUTICO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS ANTI RECEPTOR NMDA EN EL  
PERIODO DE ENERO 2012 A JULIO 2019”

TESIS PARA OBTENER E TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN

**NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

**MELISSA FERNANDA CHÁVEZ CASTILLO**

TUTOR DE TESIS:

**MATILDE RUIZ GARCÍA**

CO-TUTOR TESIS:

**PATRICIA HERRERA MORA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


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

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

“PERFIL EPILÉPTICO , ELECTROENCEFALOGRÁFICO Y TERAPÉUTICO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENCEFALITIS ANTI RECEPTOR NMDA EN EL  
PERIODO DE ENERO 2012 A JULIO 2019”



DR. JOSÉ REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
TUTOR DE TESIS

## **Agradecimientos**

A mi familia, que ha sido mi sustento y me ha brindado apoyo incondicional durante toda mi carrera. A mi pareja, quien fue mi hogar lejos de casa y sobre todo a mis pacientes, mis más grandes maestros.

# Índice

---

<b>Agradecimientos.....</b>	<b>3</b>
<b>Índice.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
Historia y epidemiología.....	6
Etiología y fisiopatología.....	7
Presentación clínica.....	8
Diagnóstico y estudios complementarios.....	9
Tratamiento.....	11
Pronóstico.....	14
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Hipótesis.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Pregunta de investigación.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Justificación.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Objetivo General.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Material y Métodos.....</b>	<b>19</b>
<b>9. Variables.....</b>	<b>23</b>
<b>10. Cronograma de actividades.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Resultados.....</b>	<b>31</b>
<b>12. Discusión y conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>42</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>45</b>

---

## 1. Resumen

La encefalitis autoinmunes son la tercera causa mas común de encefalitis, y de estas la encefalitis anti-rNMDA es la mas prevalente. A pesar de que se frecuencia sobrepasa la de cualquier encefalitis viral individual , no fue hasta el 2005 a partir de las primeras observaciones realizadas por Dalmau y colaboradores que este síndrome se describió, desde entonces múltiples estudios acerca de la enfermedad se han realizado la mayoría de estos en población adulta y muy pocos de ellos enfocados específicamente en el perfil epiléptico del paciente.

Las crisis convulsivas son un síntoma característico del síndrome que durante el cuadro agudo aumenta la morbilidad de manera significativa y poco se ha descrito de la prevalencia y manejo de crisis epilépticas posterior al cuadro agudo de encefalitis. Es por eso se pretende analizar las características de los pacientes con encefalitis por NMDA en una cohorte de población mexicana pediátrica con un enfoque especial en las características de las crisis epilépticas y tratamiento de las mismas.

Se propone realizar un estudio de cohorte descriptivo observacional retrospectivo retrolectivo que incluye los expedientes de pacientes mexicanos menores de 18 años que cuenten con el diagnóstico de encefalitis anti NMDA confirmada en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo que comprende de enero de 2012 a julio de 2019. Nuestros objetivos principales se centran en describir el perfil epiléptico, electroencefalográfico y terapéutico en pacientes con encefalitis anti – rNDMA.

## 2. Antecedentes

### Historia y epidemiología

La encefalitis en contra del receptor de N-metil-D-aspartato (anti-rNMDA) es una de las encefalitis autoinmunes más comunes y se asocia a un síndrome clínico característico el cual incluye la presencia de crisis convulsivas y epilepsia<sup>1</sup>.

Esta patología fue descrito por primera vez en el año 2005, cuando Dalmau y colaboradores reportaron un nuevo síndrome caracterizado por alteraciones en la memoria, síntomas psiquiátricos, alteraciones en la consciencia y disfunción autonómica en cuatro mujeres con teratoma ovárico<sup>2</sup>. Dos años después se encontraron anticuerpos específicos anti-rNMDA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de estas 4 pacientes y en 8 mas con síntomas neurológicos similares<sup>3</sup>. El descubrimiento de esta patología ha cambiado el abordaje diagnóstico de las encefalitis tanto en adultos como en niños, y ha ampliado de manera significativa el conocimiento que tenemos respecto a la epilepsia mediada por anticuerpos<sup>4</sup>.

Las encefalitis mediadas por anticuerpos son la tercera causa mas frecuente de encefalitis, y de estas la causada por anticuerpos anti-rNMDA es la mas común, representando el 1% de todos los ingresos a la unidad de cuidados intensivos en adultos jóvenes<sup>5</sup>.

Las mujeres son mas comúnmente afectadas que los hombres (3:1) y de todos los casos reportados de encefalitis anti-rNMDA en un periodo desde Septiembre del 2007 hasta Febrero del 2011 el 65% ocurrieron en pacientes menores de 18 años. A pesar de que no existen hasta la fecha datos de prevalencia de la enfermedad, se sabe que la frecuencia de encefalitis anti-rNMDA sobrepasa la frecuencia de cualquier encefalitis viral individual en personas jóvenes<sup>6</sup>.

Las crisis epilépticas son un síntoma cardinal en encefalitis anti-rNMDA, y en aproximadamente 30% de los pacientes pediátricos es el primer síntoma de la enfermedad, siendo uno de los síntomas iniciales mas comúnmente encontrados en edad pediátrica. Sin embargo; dentro de las primeras 4 semanas tanto niños como adultos evolucionan a un síndrome similar<sup>7</sup>.

## **Etiología y fisiopatología**

Los receptores de NMDA, son receptores postsinápticos inotrópicos glutaminérgicos altamente permeables a calcio y están compuestos de dos subunidades de GluN1 y dos subunidades de GLuN2.

Estos receptores juegan un papel fundamental en la plasticidad sináptica así como en los procesos de memoria y aprendizaje<sup>8</sup> ,La presencia de anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA se asocian al síndrome característico de cambios en el comportamiento, psicosis, crisis epilépticas, movimientos estereotipados, alteraciones en la memoria, disautonomías y coma que se desarrollan en distintas etapas durante la enfermedad<sup>1</sup>.

Estos auto-anticuerpos alteran la dinámica de la superficie celular causando una internalización de los receptores NMDA y una disminución de los procesos sinápticos dependientes de estos <sup>9-12</sup>. La disminución de la actividad de estos receptores afecta predominantemente a las neuronas GABAérgicas lo que conllevara a una desinhibición de las vías excitatorias y un aumento en los niveles de glutamato extracelular <sup>13</sup>.

A pesar de que en la descripción original, la encefalitis anti- rNMDA fue catalogada como un síndrome paraneoplásico asociado a teratoma <sup>2</sup> y en el 59% de las mujeres adultas se encuentra un tumor subyacente <sup>14</sup>, mientras menor sea la edad del paciente, menor es la probabilidad de que este síndrome este asociado a un tumor, únicamente 39% de los pacientes entre 14 y 18 años tenían tumor asociado, y en menores de 14 años solo el 9% presento teratoma<sup>15</sup>.

En 48% de los pacientes pediátricos se presento un cuadro viral previo, sin embargo; no se ha podido identificar un virus común que pudiera explicar una etiología postinfecciosa, se postula que este proceso viral previo puede actuar como desencadenante en la activación inmunológica que toma lugar en la encefalitis anti- NMDA <sup>13</sup>.



Esta teoría ha sido mas específicamente estudiada en encefalitis anti- NMDA asociada a Herpes simple (VHS), en donde la presentación mas común es de una encefalitis por VHS que tras un periodo de mejoría presenta recaída clínica con anticuerpos anti-rNMDA positivos en LCR<sup>16</sup>, aproximadamente 27% de paciente con encefalitis por VHS pueden desarrollar posteriormente encefalitis anti-NMDA<sup>17</sup>.

La correlación entre la cantidad de anticuerpos en el LCR de los pacientes y el cuadro clínico es poca, sin embargo existen estudios que sugieren que la gravedad del cuadro clínico podría estar dada por la afinidad de los auto-anticuerpos a la subunidad GluN1 del receptor NMDA<sup>18</sup>.

La fisiopatología de las crisis epilépticas en la encefalitis anti- rNMDA aun es poco clara, pero se cree que se deben a una alteración en el balance de los mecanismos excitatorios e inhibitorios del sistema nervioso central (SNC)<sup>19</sup>. La importancia y predominio del receptor anti-NMDA en el cerebro en desarrollo podría explicar el porque las crisis epilépticas son mas prevalentes en la edad pediátrica<sup>15</sup>.

### **Presentación clínica**

La presentación clínica del síndrome puede ser variable, sin embargo, se ha descrito una presentación escalonada tanto hacia la enfermedad como hacia la recuperación. Inicialmente, alrededor de 70% de los pacientes presentan síntomas prodrómicos caracterizados por cefalea, fiebre, nauseas, vomito, diarrea o síntomas relacionados con infección de vías respiratorias altas. Aproximadamente 2 semanas después, se presentan los síntomas psiquiátricos los cuales se pueden manifestar por presencia de ansiedad, insomnio , miedo , delirio de grandeza, manía y /o paranoia. En niños las manifestaciones neurológicas pueden ser mas sutiles, presentándose como trastorno de conducta, irritabilidad o hiperactividad, por lo cual, en esta edad, los síntomas no psiquiátricos, como las crisis epilépticas, son el motivo de consulta<sup>1</sup>.

Los movimientos anormales son otro signo característico de la enfermedad, dentro de los cuales las discinecias orofaciales son las más características. Estos movimientos están presentes en 84% de los pacientes pediátricos durante el curso de la enfermedad, <sup>13</sup>.

Durante la fase aguda un 60%- 80% de los pacientes van a desarrollar presencia de crisis epilépticas<sup>14,20,21</sup>, no existe un tipo de crisis característica de encefalitis anti-NMDA, se ha reportando la presencia tanto crisis focales, generalizadas y focales y generalizadas en el mismo paciente, distintos estudios concuerdan en que el tipo de crisis mas común durante la fase aguda son las tónico-clónicas generalizadas, seguidas por las crisis focales <sup>19-21</sup>.

La incidencia de estado epiléptico en NMDA es aproximadamente de 25- 50% de los cuales un 35% desarrollaron estado epiléptico refractario<sup>20</sup>, existen incluso reportes de caso de estado epiléptico no convulsivo de duración de prolongada (hasta 6 meses) debido a encefalitis anti NMDA no tratada o parcialmente tratada<sup>22</sup>.

Las alteraciones autonómicas (taquicardia, hipersalivación, hipertermia, incontinencia urinaria, hipoventilación) son comunes en la población pediátrica, sin embargo, estas parecen ser menos graves que en adultos, aproximadamente 23% de los pacientes pediátricos requieren apoyo con ventilación mecánica por hipoventilación<sup>13</sup>.

### **Diagnóstico y estudios complementarios**

El diagnóstico definitivo se realiza con presencia de anticuerpos anti-rNMDA a través de inmunohistoquímica cerebral o cultivos celulares con expresión de la

subunidad GluN1, la sensibilidad es del 100% en LCR, en suero la sensibilidad disminuye hasta un 85%<sup>23</sup>.

Dentro del abordaje de encefalitis anti-NMDA existen estudios complementarios para su diagnóstico.

#### *Punción lumbar*

En LCR hay presencia de pleocitosis (generalmente mayor a 200) en aproximadamente 60-80% de los pacientes con proteínas normales o ligeramente aumentadas, la determinación de bandas oligoclonales, las cuales pueden estar presentes hasta en el 60% de los pacientes, o de índice de IgG puede ser útil ya que estas pueden estar presentes aún cuando las proteínas y celularidad se encuentran normal y apoyar al diagnóstico <sup>1,13, 25</sup>.

#### *Estudios de imagen*

La resonancia magnética es normal en aproximadamente 50% de los pacientes, en algunos casos se puede evidenciar presencia de hiperintensidades inespecíficas en las secuencias T2 FLAIR en la región del hipocampo, corteza cerebral y cerebelo, así como hiperintensidad bilateral en lóbulo temporal mesial, estos hallazgos suelen ser sutiles y transitorios <sup>1,24</sup>. Se han descrito afectación de sustancia blanca similar a las encontradas en enfermedades desmielinizantes en aproximadamente 22% de los pacientes pediátricos con encefalitis anti rNDMA.<sup>26</sup>. En cuanto a los hallazgos encontrados en PET y SPECT son inespecíficos, y se pueden encontrar tanto zonas de hiper o hipometabolismo.<sup>24</sup>

#### *Electroencefalograma (EEG)*

El EEG es anormal en la mayoría de los pacientes, reportándose en algunas series anomalías hasta en el 90-100% de los pacientes, el hallazgo más comúnmente encontrado es lentificación generalizada de predominio fronto-temporal <sup>14,15</sup>.

A pesar de la mayoría de los pacientes presentan crisis epilépticas durante la evolución de la enfermedad, la actividad epileptogénica es un hallazgo poco frecuente, encontrándose en el 24-50% de los casos predominantemente durante las primeras etapas de la enfermedad <sup>25</sup>.

El patrón electroencefalográfico de “complejo delta en cepillo” es un hallazgo único en la encefalitis anti r-NMDA, este patrón está caracterizado por actividad delta rítmica de 1-3 Hz con brotes superimpuestos de actividad beta e 20-30 Hz. El hallazgo de este patrón electroencefalográfico se encuentra aproximadamente en el 30% de los pacientes adultos es transitorio y está asociado a un peor pronóstico y hospitalización más prolongada <sup>27</sup>, la frecuencia es menor en pacientes pediátricos (5%) y su asociación con el pronóstico de la enfermedad aún no está clara <sup>28,29</sup>.

Existe una clara organización cronológica en la aparición de los diferentes patrones de EEG que se han reportado en encefalitis anti-rNMDA. El primer hallazgo encontrado en la presencia de actividad beta excesiva, posteriormente en algunos pacientes se encontrara el complejo delta en cepillo, el cual es un hallazgo transitorio con una duración aproximada de 7 días, por último aparece la actividad generalizada rítmica en rango delta, este último hallazgo es el más comúnmente encontrado ya que su duración promedio es de 29 días. Ninguno de estos patrones es considerado epileptiforme, sin embargo la aparición de actividad delta rítmica generalizada está asociada con la presencia de movimientos anormales no epilépticos <sup>28</sup>.

## **Tratamiento**

### *Tratamiento inmunosupresor*

No existen guías estandarizadas para el manejo de la encefalitis anti-rNMDA; Sin embargo varios estudios concuerdan que ante la sospecha de encefalitis anti NMDA el tratamiento debe de ser iniciado en cuanto antes, ya que un inicio

temprano de tratamiento (durante los primeros 15 días de inicio de síntomas) esta asociado a un mejor pronóstico tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos.<sup>12-15,30-32.</sup>

Se ha estudiado la relación entre los títulos de anticuerpos anti NMDA y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo los títulos no se correlacionan con la severidad del cuadro en una sola muestra y no es del todo exacto aún comparando múltiples muestras de un solo paciente, por lo tanto es importante enfocarse en el cuadro clínico del paciente y no en los títulos de anticuerpos para determinar el tratamiento del paciente<sup>24.</sup>

La mayoría de la literatura concuerda en que el tratamiento de primera línea consiste en el uso de corticoides, inmunoglobulina y/o plasmaferesis, esta última opción es menos usada en niños por la necesidad de utilizar una vía central. En caso de que se encuentre un tumor asociado, este debe ser extirpado.<sup>13-15, 31.</sup>

Aproximadamente un 50% de los pacientes tratados con primera línea mostrarán una mejoría significativa dentro de las primeras 4 semanas<sup>31</sup> y en general dentro de los primeros meses se espera una mejoría substancial en aproximadamente 75% de los pacientes<sup>13.</sup>

En caso de no responder a primera línea, usualmente dentro de las primeras 4 semanas, el uso de inmunosupresores de segunda línea está indicado, y se asocia a mejor pronóstico, dentro de los fármacos de segunda línea más comúnmente usados, se encuentra el rituximab y la ciclofosfamida.<sup>13, 31</sup>

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 es el tratamiento de segunda línea más ampliamente usado en la población pediátrica y su uso temprano ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes. El efecto adverso más común, el cual ocurre en alrededor de 8% de los pacientes, es un proceso infeccioso concomitante<sup>32.</sup> La presencia de leucoencefalopatía progresiva multifocal se ha

descrito posterior al uso de rituximab, sin embargo la incidencia es extremadamente baja reportándose en aproximadamente 1 de cada 2,875 niños tratados <sup>33</sup>.

El uso de terapia inmunosupresora a largo plazo se ha descrito como medida para reducir el riesgo de recaída. Sin embargo; el fármaco de elección y el tiempo de tratamiento aun no están bien establecidos y el manejo se basa principalmente en opinión de expertos <sup>34</sup>. Dentro de los agentes mas ampliamente utilizados se encuentran el micofenolato de mofetilo, la azatioprina y el metotrexate , Aproximadamente el 94% de los pacientes con terapia inmunosupresora a largo plazo se encontra libre de recaidas de encefalitis anti-rNMDA a los 2 años, sin embargo los datos son limitados y únicamente se basan en estudios retrospectivos.<sup>35</sup>.

#### *Fármacos Antiepilépticos (FAE)*

Las crisis convulsivas son un síntoma característico del síndrome, y estarán presentes hasta en el 80% de los pacientes<sup>14,20,21</sup>, de estos alrededor de 50% desarrollara estado epiléptico <sup>20</sup> , por esta razón los FAEs en conjunto con la inmunoterapia, toman un papel crucial en el manejo agudo de la encefalitis anti-rNMDA. Durante el transcurso agudo de la enfermedad el 65% requerirán de 2 o más FAEs , un 70%-90% de los pacientes lograran encontrarse libre de crisis tras la terapia conjunta de inmunomoduladores y FAE, el control de crisis es mas fácilmente alcanzado en los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas en comparación con los pacientes que presentan crisis focales. <sup>20,21</sup>

No existen guías o consensos estandarizados en cuando a que FAE utilizar en el contexto específico de encefalitis anti-rNMDA, sin embargo los fármacos mas utilizados en orden de frecuencia son los siguientes: levetiracetam (LEV) , acido valproico (AVP), carbamazepina (CBZ), fenitoina (PTH), clobazam (CLB) , lacosamida, (LCM) oxcarbazepina (OXB) y lamotrigina (LMT)<sup>20</sup>.

El continuar el tratamiento con FAEs posterior a la remisión del cuadro agudo es debatible, y el uso crónico de los mismos no parece ser necesario en pacientes con antecedente de encefalitis anti-rNMDA ya que el riesgo de desarrollar epilepsia crónica es bajo (aproximadamente 10%), incluso existen estudios en población adulta en donde reporta una remisión de crisis en el 100% de los pacientes a los dos años <sup>20,21,36</sup>.

### **Pronóstico**

A pesar de que la encefalitis anti-rNMDA es una enfermedad potencialmente mortal sin tratamiento, mortalidad estimada del 7% , el pronóstico con tratamiento adecuado no es tan sombrío. Aproximadamente un 50% de los pacientes mostraran mejoría en las primeras semanas con el manejo de primera línea, el resto de los pacientes puede no presentar mejoría en este periodo y serán candidatos a manejo de segunda línea<sup>31</sup>.

Un 75- 88% de los paciente van a tener un pronóstico favorable , escala de Rankin modificada (mRs) de 2 o menos, y alrededor de 50% tendrán una recuperación completa, la recuperación es lenta pero se puede ver de manera constante dentro de los primeros 18-24 meses posterior al cuadro agudo. <sup>31 37</sup>

Los factores que se han asociado a un peor diagnóstico funcional a largo plazo son los siguientes: Necesidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva, falta de administración de tratamiento a las 4 semanas de iniciado el cuadro, falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor a las 4 semanas, anormalidades presentes en la resonancia magnética cerebral y presencia de 20 o mas células en LCR. A mayor número de factores encontrados se estima que peor será el diagnóstico funcional a largo plazo <sup>38</sup>. El mejor pronóstico parece encontrarse en el grupo etario correspondiente a niños entre 12 a 17 años quienes mostraron mayor mejoría que niños mas jóvenes y adultos <sup>37</sup>.

El pronóstico de los pacientes con encefalitis anti rNMDA posterior a un cuadro de encefalitis por VHS es significativamente peor que en los pacientes con encefalitis

anti-rNMDA clásica, en estos pacientes se pueden encontrar hallazgos en los estudios de neuroimagen que sugieren una mayor disrupción de la barrera hemato-encefálica lo que conlleva a mayores secuelas<sup>17</sup>.

El riesgo de recaídas es del 8-25% y las recaídas múltiples no son comunes en niños, el uso de inmunoterapia tanto de primera como de segunda línea así como la presencia de tumor al momento del diagnóstico están asociados a un menor riesgo de recaídas, en general las recaídas son menos severas que el cuadro inicial, como se había mencionado previamente, el uso de inmunosupresores a largo plazo para prevenir recaídas no está claro.<sup>31,37,39</sup>

A pesar de que no existen diferencias significativas entre niños y adultos en el diagnóstico funcional a largo plazo cuantificado con la escala de Rankin modificada (mRs), al evaluar el comportamiento adaptativo, los pacientes pediátricos muestran puntuaciones más bajas al promedio esto se puede deber a que los efectos de inflamación son más determinantes en el cerebro en desarrollo así como a la importancia que tienen los receptores NMDA en los procesos de memoria y aprendizaje<sup>40</sup>.

La mayoría de los pacientes van a presentar al menos una crisis durante el cuadro agudo de encefalitis anti-rNMDA, sin embargo el riesgo de crisis posterior al cuadro agudo es extremadamente raro, incluso algunas series reportan control de crisis a los 2 años en el 100% de los pacientes y el uso de FAEs no parece modificar este desenlace. Alguno de los factores relacionados con reaparición de crisis después de el cuadro agudo son los siguientes: Presencia de tumor, ingreso a la UCI, estado epiléptico y coma así como alteraciones en la resonancia magnética<sup>21,41</sup>. No existen hasta la fecha estudios exclusivamente de población pediátrica acerca del riesgo a largo plazo de epilepsia.



### **3. Planteamiento del problema**

La encefalitis autoinmunes son la tercera causa mas común de encefalitis, y de estas la encefalitis anti-rNMDA es la mas prevalente <sup>42</sup>. A pesar de que se frecuencia sobrepasa la de cualquier encefalitis viral individual <sup>6</sup>, no fue hasta el 2005 a partir de las primeras observaciones realizadas por Dalmau y colaboradores que este síndrome se empezó a estudiar y desde entonces diversos estudios acerca de la encefalitis anti r-NMDA se han realizado, la mayoría de estos en población adulta y muy pocos de ellos enfocados específicamente en el perfil epiléptico del paciente.

En niños las crisis epilépticas son comúnmente la primera manifestación clínica y aunque las crisis convulsivas generalizadas y el estado epiléptico contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad de los pacientes<sup>7, 21</sup>, el perfil epiléptico y electroencefalográfico de la encefalitis anti r-NMDA en la población pediátrica no ha sido estudiado a fondo y por lo tanto no existen guías de manejo antiepiléptico para esta población en específico. A pesar de que se estipula que la incidencia de epilepsia es baja posterior a la resolución de la encefalitis<sup>20</sup> aún no esta establecido el seguimiento específico y el tiempo de tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos tras la resolución del cuadro agudo de encefalitis.

### **4. Hipótesis**

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

### **5. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas, signos y síntomas de los pacientes pediátricos con encefalitis anti-rNMDA en el Instituto Nacional de Pediatría ?

¿Cuáles son las características electroencefalográficas encontradas en los pacientes pediátricos con encefalitis anti-rNMDA en el Instituto Nacional de Pediatría ?

¿ Cuales fueron las maniobras terapéuticas para el manejo de la epilepsia utilizadas en los pacientes pediátricos con encefalitis anti-rNMDA del Instituto Nacional de Pediatría?

## **6. Justificación**

### **a. Magnitud e Impacto**

La encefalitis anti-rNMDA es un síndrome recientemente descrito y una de las causas mas frecuentes de encefalitis, ganando terreno incluso por encima de las encefalitis virales. Se sabe que en niños las crisis epilépticas son el primer síntoma mucho mas frecuentemente que en adultos y la presencia de estas durante el proceso agudo de la enfermedad toman un papel fundamental en la alta morbilidad del cuadro.

### **b. Trascendencia**

La mayoría de las publicaciones existentes acerca de las condiciones clínicas asociadas con encefalitis anti-rNMDA son en población adulta , poco se ha descrito de este síndrome y específicamente del perfil epiléptico en niños, las pocas publicaciones que existen en población pediátrica se realizaron en países desarrollados, con un sistema de salud diferente y una población con factores genéticos y epigenéticos distintos a los nuestros.

A pesar de existir múltiples opciones terapéuticas, aun no se han desarrollado guías estandarizadas para el manejo de la epilepsia en la encefalitis anti-rNMDA , por lo que es importante describir el perfil demográfico y condiciones clínicas asociadas al síndrome y realizar las intervenciones oportunas.

Por último, la caracterización apropiada del perfil epiléptico de los niños con encefalitis anti-rNMDA en nuestra población y el seguimiento de los mismos tras la resolución del cuadro agudo puede servir como plataforma para desarrollar protocolos de tratamiento para esta población en específico .

c. Vulnerabilidad

Una de las principales limitaciones de este estudio es su característica retrolectiva basándose en expedientes para obtener los datos, al obtener nuestros resultados de expedientes clínicos la información no siempre estaba completa

d. Factibilidad

Al ser el Instituto Nacional de Pediatría un centro de referencia en el acuden gran cantidad de pacientes, es altamente probable que los resultados obtenidos en este estudio sean reproducibles en el resto del país.

## **7. Objetivo General**

Describir el perfil epiléptico , electroencefalográfico y terapéutico de la epilepsia en pacientes con encefalitis anti –rNDMA.

### *7.1 Objetivos Específicos*

1. Clasificar la semiología de la epilepsia en pacientes con encefalitis anti r-NMDA.
2. Determinar la temporalidad de presentación de crisis epilépticas en pacientes con encefalitis anti r-NMDA.
3. Señalar si las crisis epilépticas fue el motivo de consulta en pacientes con encefalitis anti-rNMDA.

4. Definir el tiempo que se requirió para lograr control de crisis en pacientes con encefalitis anti-rNMDA.
5. Identificar los FAEs utilizados en pacientes con encefalitis anti-rNDMA.
6. Reconocer la presencia de estado epiléptico en pacientes con encefalitis anti-r-NDMA.
7. Conocer los hallazgos electroencefalográficos encontrados en pacientes con encefalitis anti-rNMDA.
8. Señalar el tiempo bajo tratamiento con FAEs de los pacientes con encefalitis anti- NMDA.
9. Mencionar si existió asociación entre encefalitis por virus Herpes y encefalitis anti-rNMDA

## **8. Material y Métodos**

Descripción del estudio: Estudio de cohorte observacional descriptivo retrospectivo retrolectivo

- Universo: Todos los niños con Encefalitis anti-rNMDA
- Muestra: Expedientes de pacientes con Encefalitis anti-rNMDA del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría del periodo del enero 2012 al julio 2019
- Tamaño muestra: todos los expedientes del enero 2012 al julio 2019
- Muestreo: no probabilístico de inclusión consecutiva
- Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmatorio en LCR de encefalitis anti-rNMDA por presencia de anticuerpo anti- r NDMA y presencia de crisis epilépticas durante el transcurso de la enfermedad

- Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que no cuenten con datos completos.

Expedientes de pacientes con diagnóstico previo al cuadro de encefalitis anti-NrMDA de epilepsia o alguna otra patología neurológica.

- Criterios de salida

Expedientes de pacientes que durante el curso de la enfermedad (encefalitis anti-rNMDA) hayan presentado pseudocrisis.

Procedimiento: Se solicitó a archivo clínico la base de datos de pacientes que habían sido hospitalizados desde enero 2012 hasta junio del 2019 con diagnóstico presuntivo de encefalitis, posteriormente se revisaron los expedientes y se agregaron al estudio los pacientes con diagnóstico confirmatorio de encefalitis anti-rNDMA.

Para realizar diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA se requirió la presencia de anticuerpos anti-rNMDA positivos en LCR se realizó una base de datos específica para este estudio donde se recabaron los datos (Anexo 1).

Se recabaron los datos demográficos de los pacientes, presencia o ausencia de antecedente infeccioso tumor o infección concomitante por virus Herpes, de igual manera se documentó el síntoma inicial de cada paciente así como el motivo de consulta de acuerdo a estas categorías: 1) trastorno psiquiátrico, 2) crisis epilépticas, 3) trastorno de movimiento, 4) alteración del estado de alerta, 5) alteración disautonómica 6) alteraciones del sueño 7) alteraciones cognitivas.

De acuerdo a las características de las crisis epilépticas, estas se catalogaron de acuerdo a la clasificación de la ILAE del 2017 de Scheffer en generalizadas, focales con alteración del estado de alerta, focales sin alteración del estado de alerta o focales con generalización secundaria. Se determinó la presencia de epilepsia fármaco resistente (presencia de crisis convulsivas a pesar de 2 FAEs a dosis adecuadas), de estado epiléptico, estado epiléptico refractario y/o estado

epiléptico suprarrefractario, se documentó el tiempo necesario para lograr control de crisis posterior al inicio de tratamiento y si el paciente estile de crisis remisión del cuadro de encefalitis anti-rNMDA.

Se describió el tratamiento recibido tanto de primera y segunda línea, así como el número y tipo de fármacos antiepilépticos de cada paciente y el tiempo de tratamiento con los mismos . En este estudio se considero tratamiento de primera línea el manejo con corticoides, inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaferesis, mientras que como tratamiento de segunda línea se considero el manejo con rituximab, metotrexate o azatiropina. Se documento si el paciente recibió manejo inmunomodulador a largo plazo y cual fue el fármaco utilizado.

Se tomaron en cuenta los hallazgos de LCR y electroencefalograma, únicamente se considero el resultado de la primera punción lumbar, respecto a los estudios de neurofisiología se tomo el EEG de inicio así como a los 12 y 24 meses si los pacientes contaban con ellos.

Dentro del perfil electroencefalográfico: se documento si el EEG se encontraba normal o anormal, dentro de los patrones anormales se catalogaron en las siguientes categorías 1) complejo delta en cepillo 2) lentificación generalizada 3) lentificación focal 4 ) actividad epileptiforme 5) estado epiléptico

Se evaluó el tiempo que estuvo hospitalizado cada paciente, se tomo en cuenta durante su estancia intrahospitalaria la escala de Rankin modificada (mRS) mas elevada para determinar la severidad del cuadro agudo, de igual manera se documento si existió mejoría en dicha escala a las 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento y si el paciente presentaba crisis convulsivas en ese momento.

Se documento si el paciente tuvo recaídas posterior al cuadro agudo, 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.

Por último se determino la cantidad y tipo de FAEs al egreso del paciente asi como a los 12 y 24 meses, de igual manera se determinó la mRs a los 12 y a los 24 meses para cuantificar la mejoría del paciente.

Plan de Análisis Estadístico: El análisis se realizó usando SPSS y Excel, las variables cuantitativas se expresan en medidas de tendencia central de acuerdo a la distribución de los datos, si la distribución de los datos fue simétrica se utilizó medias y como medidas de dispersión se utilizó desviación estándar y varianza. Si la distribución fue asimétrica , las medidas de tendencia central fueron expresadas como medianas y los estadígrafos para dispersión fueron mínimo y máximo. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y de estas se obtuvo su porcentaje . Al ser un estudio descriptivo no se realizaron estadígrafos para contrastación de hipótesis ni medidas de magnitud del efecto.

Consideraciones Éticas: Este estudio se llevo a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos en acuerdo con los principios y las directrices que establecen las buenas prácticas clínicas de conformidad con los principios enunciados en la declaración de Helsinki de 1964, y con el apoyo en lo previsto en la ley general de salud en el reglamento de la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica. Al ser un estudio retrospectivo basando en datos de los expedientes y sin realizar ninguna maniobra sobre los pacientes no requirió ser evaluado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Pediatría, fue aprobado por el comité Académico. Se archivara la información registrada del estudio durante el plazo mínimo de 2 años, se asegura la confidencialidad de la información del estudio así como de la identidad de los pacientes. El personal involucrado en la investigación es personal

con adecuada capacitación y formación en el área de salud, así como en el aspecto ético, manteniendo los principios del estudio de confidencialidad.

- Presupuesto: estudio no financiado

## 9. 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
Presencia de tumoración	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia o no de tumor	0. Ausente 1. Presente
Pródromos infeccioso	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de cuadro infeccioso previo al inicio del síndrome	0. Ausente 1. Presente
<b>PRESENTACIÓN CLÍNICA</b>			
Síntomas inicial	Cualitativa nominal	Primer síntoma presentado por el paciente durante su evolución de la enfermedad	1. trastorno psiquiátrico 2. crisis epilépticas, 3. trastorno de movimiento, 4. disminución del estado de alerta, 5. alteración disautonómica 6. alteraciones del sueño 7. alteraciones cognitivas.
Motivo de consulta	Cualitativa nominal	síntoma por el cual se busco atención médica	1. trastorno psiquiátrico 2. crisis epilépticas, 3. trastorno de movimiento, 4. disminución del estado de alerta, 5. alteración disautonómica 6. alteraciones del sueño alteraciones cognitivas.
Crisis epilépticas	Cualitativa	Se realizará la descripción	0. Sin crisis



	nominal	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 con alteración del estado de alerta</li> <li>2. Focal sin alteración del estado de alerta</li> <li>3. Focal con generalización secundaria</li> <li>4. Generalizada</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)	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Presente</li> </ol>
Estado Epiléptico Severidad	Cualitativa nominal	<p>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)</p> <p>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).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado epiléptico establecido</li> <li>2. Estado epiléptico refractario</li> <li>3. Estado epiléptico superrefractario</li> <li>4. Estado epiléptico no convulsivo</li> </ol>
Síntoma psiquiátrico	Cualitativa nominal	Presencia de algún síntoma relacionado con	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Presente</li> </ol>

	dicotómica	alteración mental o del comportamiento tal como: psicosis, manía, apraxias, alteraciones en el habla, síntomas cognitivos, síntomas conductuales.	
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)	1. alerta 2. somnoliento 3. estuporoso 4. coma
Trastorno del movimiento	Cualitativa nominal	La presencia de alteraciones hipercinéticas tales como: discinesias orofaciolinguales, distonías, tremor, movimientos coreoatetósicos y/o balismo	0. Ausente 1. Presente
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	0. Ausente 1. Presente
Tipo de Disfunción autonómica	Cualitativa nominal		1. Hiper/ Hipotensión 2. Taquicardia/Bradycardia 3. Hiperhidrosis
<b>PARACLÍNICOS</b>			
Líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal  Cuantitativa discreta	Resultados del estudio de LCR	1. Pleocitosis 2. Hiperproteíorraquia 3. Pleocitosis + hiperproteíorraquia 4. Normal
Herpes en LCR	Cualitativa nominal	Presencia de PCR para Herpes 1,2, 6 o 7 en LCR	0. Ausente 1. Presente

	dicotómica		
Electroencefalograma actividad	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma de manera específica.	0. Normal 1. complejo delta en cepillo 2. lentificación generalizada 3. lentificación focal 4. actividad epileptiforme 5. estado epiléptico
<b>TRATAMIENTO</b>			
Primer maniobra terapéutica empleada para el tratamiento de la encefalitis	Cualitativa nominal	Primer maniobra terapéutica utilizada para el tratamiento de la encefalitis.	1. Metilprednisolona 2. Inmunoglobulina 3. Terapia conjunta
Días de inicio de los síntomas hasta inicio del tratamiento primera línea	Cuantitativa continua (días)	Conteo de los días transcurridos desde el 1er síntoma hasta el inicio del tratamiento de primera línea	Reporte clínico en expediente
Segunda maniobra terapéutica empleada	Cualitativa nominal	Segunda maniobra terapéutica utilizada para el tratamiento de la encefalitis.	1. Rituximab 2. Metotrexate 3. Azatioprina 4. Ciclosporina
Días de inicio de los síntomas hasta inicio del tratamiento segunda línea	Cuantitativa continua (días)	Conteo de los días transcurridos desde el 1er síntoma hasta el inicio del tratamiento de segunda línea	Reporte clínico en expediente
Tratamiento de mantenimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Tratamiento inmunomodulador a largo plazo para el tratamiento de encefalitis	0. Ausente 1. Micofenolato 2. Azatioprina 3. Metotrexate 4. Inmunoglobulina mensual 5. Ciclosporina
<b>FAES</b>			
Número de FAEs	Cualitativa nominal  Cuantitativa discreta	Descripción de los fármacos antiepilépticos utilizados y dosis por FAE.	1. Carbamazepina 2. Clobazam 3. Clonazepam 4. Gabapentina 5. Lacosamida 6. Lamotrigina 7. Levetiracetam 8. Oxcarbazepina 9. Fenobarbital 10. Fenitoina 11. Pregabalina 12. Primidona 13. Rufinamida

			14. Topiramato 15. Valproato 16. Vigabatrina
Farmacorresistencia FAES	Cualitativa nominal	Se consideró como paciente farmacorresistente a aquel en tratamiento con más de dos fármacos antiepilépticos bien tolerados y adecuadamente indicados que no logran la libertad de crisis. (Kwan 2009)	0. Ausente 1. Presente 2. Indeterminada
<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
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativo nominal	Se describe si se requirió o no manejo en la unidad de cuidados intensivos	Reporte clínico: 1. Si 0. No
Escala de Rankin máxima durante enfermedad aguda	Cuantitativa discreto	Puntaje máximo de Rankin alcanzado durante la hospitalización del paciente	0. sin síntomas 1. sin incapacidad significativa 2. incapacidad leve 3. incapacidad moderada 4. incapacidad moderadamente severa 5. incapacidad severa 6. defunción
Mejoría a las 4 semanas de tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Mejoría clínica del paciente de al menos un punto en la mRs 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor	0. Ausente 1. Presente
convulsivas a las 4 semanas de tratamiento	Cualitativa nominal dictomica	Persistencia de crisis convulsivas 4 semanas después de haber iniciado tratamiento inmunosupresor	0. Ausente 1. Presente
<b>SEGUIMIENTO A LOS 12 Y 24 MESES</b>			

FAES al egreso	Cuantitativo discreto Cualitativo nominal	Descripción de fármacos antiepilépticos indicados al egreso hospitalario.	<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 al año de seguimiento	Cuantitativo discreto Cualitativo nominal	Descripción de fármacos antiepilépticos utilizados al año 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>
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> </ol>

			15. Valproato 16. Vigabatrina
Electroencefalograma 12 meses	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma a los 12 meses	1. Normal 2. lentificación generalizada 3. lentificación focal 4. actividad epileptiforme
Electroencefalograma 24 meses	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma a los 24 meses	1. Normal 2. lentificación generalizada 3. lentificación focal 4. actividad epileptiforme
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).	0. No 1. Si
Rankin 12 meses	Cuantitativa discreto	Escala de Rankin modificada cuantificada a los 12 meses de iniciado el cuadro de encefalitis	0.sin síntomas 1.sin incapacidad significativa 2.incapacidad leve 3.incapacidad moderada 4.incapacidad moderadamente severa 5.incapacidad severa 6. defunción
Rankin 24 meses	Cuantitativa discreto	Escala de Rankin modificada cuantificada a los 24 meses de iniciado el cuadro de encefalitis	0.sin síntomas 1.sin incapacidad significativa 2.incapacidad leve 3.incapacidad moderada 4.incapacidad moderadamente severa 5.incapacidad severa 6. defunción
Crisis convulsivas 6 meses	Cualitativa dicotómica	Presencia de crisis 6 meses después de iniciado el tratamiento	0. No 1. Si
Libertad de crisis Clasificación		Ausencia de crisis desde inicio de tratamiento hasta la última consulta	1. Libre de crisis por un año 2. No determinado 1 a 11 meses 3. Persiste con crisis después de

			un año
--	--	--	--------

## 10. Cronograma de actividades

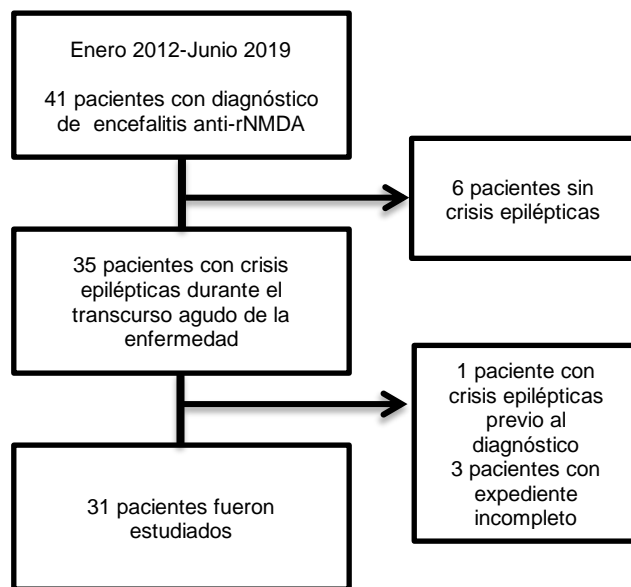
Cronograma de Actividades												
	Abril-Junio 2019			Julio-Septiembre 2019			Oct –Dic 2019			Enero- Febrero 2020		
Búsqueda Bibliografía	R	R	R									
Diseño de Protocolo		R	R									
Aprobación de Protocolo			R									
Desarrollo del protocolo y recolección de datos				R	R	R	R					
Análisis de datos y elaboración de tesis								R	R			
Presentación de tesis										P	P	P

R= realizado P= Pendiente

## 11. Resultados

En el periodo de enero del 2012 a Julio del 2019 acudieron al Instituto Nacional de Pediatría cuarenta y un pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-rNMDA. Treinta y cinco pacientes (85%) presentaron crisis epilépticas durante el transcurso de la enfermedad. Cuatro de los pacientes que si presentaron crisis epilépticas fueron excluidos del estudio ya que uno de ellos tenia diagnóstico previo de epilepsia y los otros tres no contaban con expediente completo. Se estudiaron treinta y un pacientes (Flujograma 1)

Fujograma 1



Veinte pacientes (64.5%) eran masculinos, la edad promedio de presentación del cuadro fue de 9.1 años (DE  $\pm$ 3.5).

En ningún paciente se identificó neoplasia durante la evaluación inicial ni en el seguimiento, En doce pacientes (38%) hubo un antecedente prodrómico caracterizado por cuadro febril.

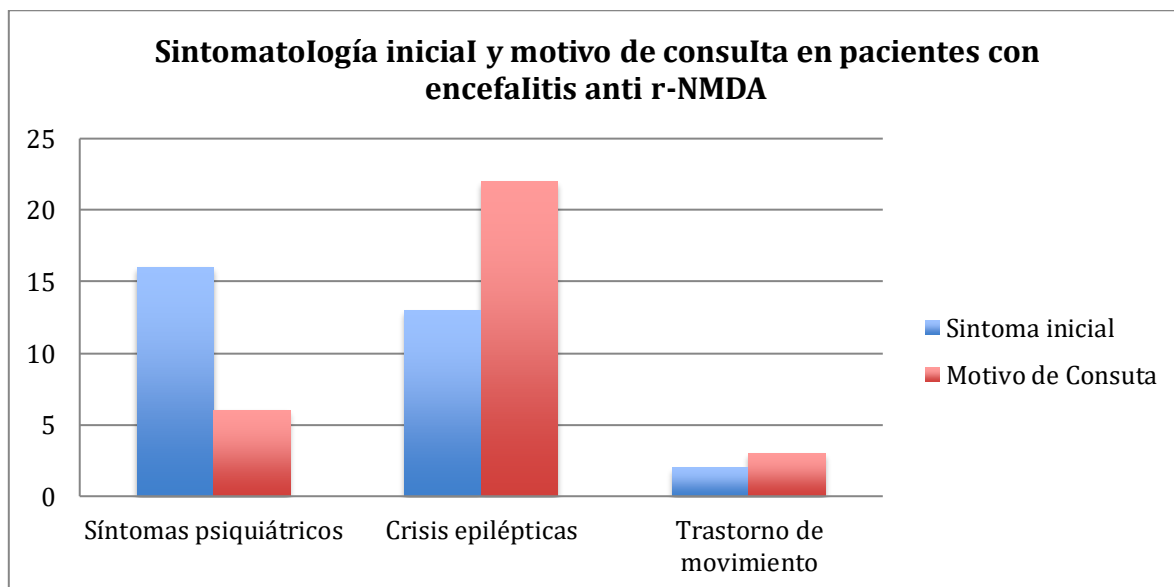


La sintomatología inicial fue: dieciséis pacientes (51%) síntomas psiquiátricos, trece (42%) con crisis epilépticas y dos (7%) presentaron trastorno de movimiento (Gráfico 1) .

En veintidós pacientes (71%) el motivo de consulta fue la presencia de crisis epilépticas, en seis (19%) los trastornos psiquiátricos / conductuales, en tres (9%) trastornos de movimiento. (Gráfico 1)

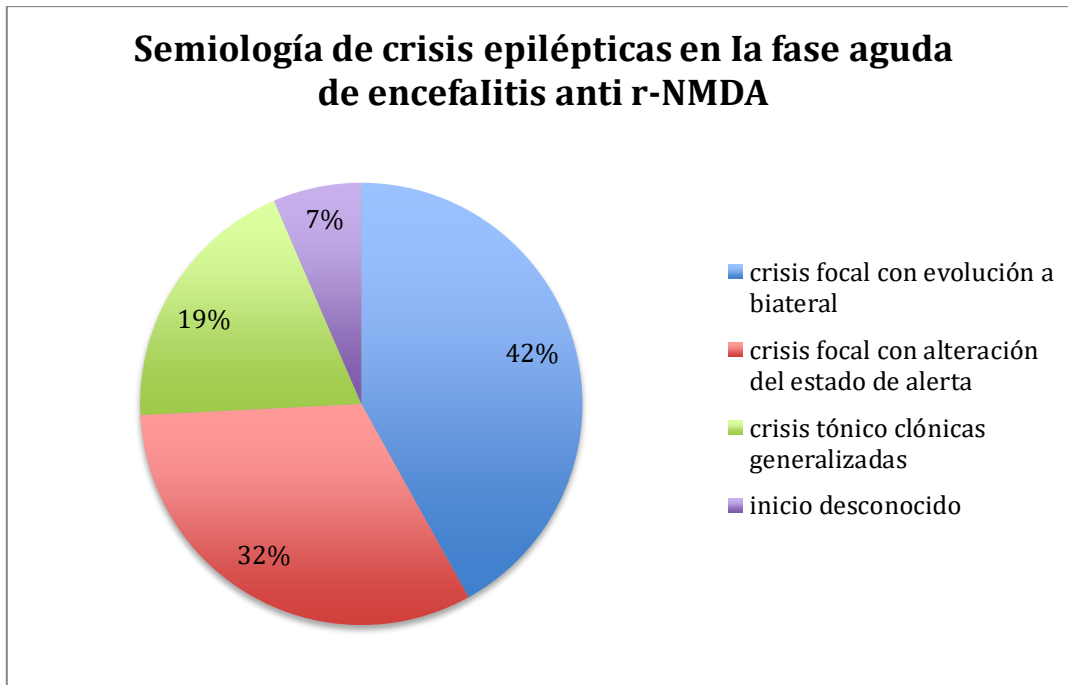
El tiempo promedio desde inicio de síntomas hasta la primera valoración médica fue de 16 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 67 días.

Gráfico 1

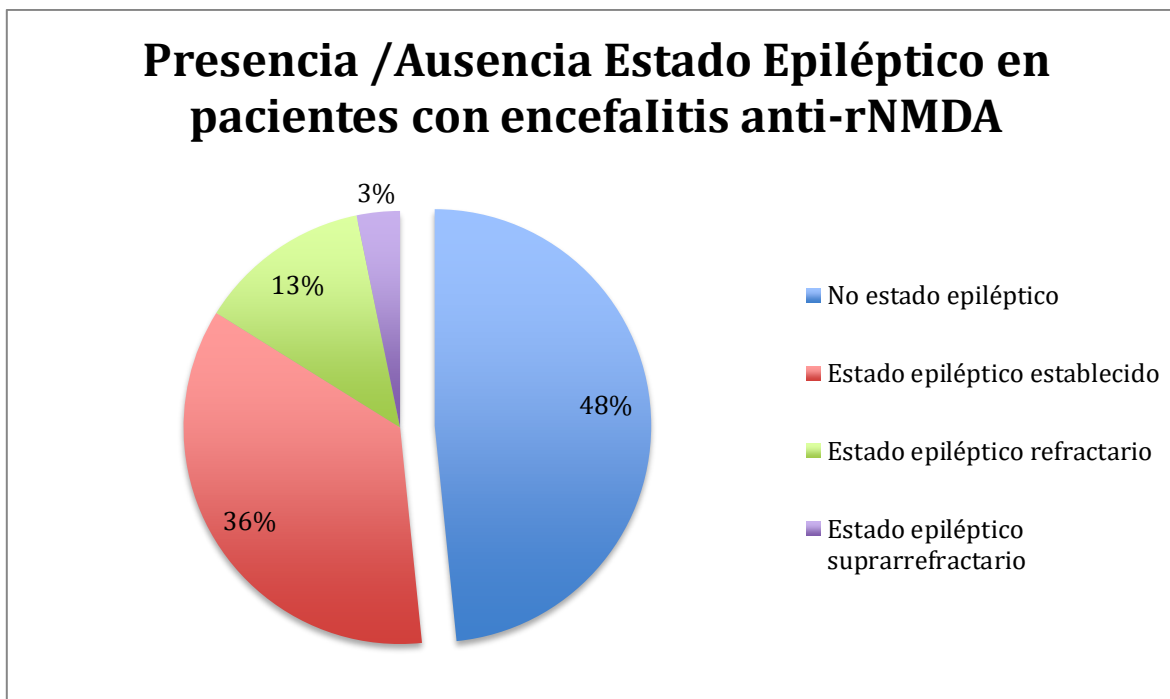


La semiología de las crisis epilépticas fue la siguiente: trece (42%) presentaron crisis de inicio focal con evolución a bilateral, diez (32%) presentaron crisis focales con alteración del estado de alerta, y seis (19%) crisis tónico clónicas generalizadas, en dos pacientes (6%) el inicio de las crisis fue desconocido. (Gráfico 2)

Gráfico 2



Dieciséis pacientes (52%) presentaron estado epiléptico durante el transcurso de el cuadro agudo, once (35%) estado epiléptico establecido, cuatro (13%) estado epiléptico refractario, un paciente (3%) presento estado epiléptico suprarrefractario. (Gráfico 3)



Se realizó EEG durante el cuadro agudo a treinta pacientes (97%) un paciente no cooperó con el estudio. En veintinueve pacientes (97%) el EEG fue reportado como anormal, encontrado el patrón característico de “*delta brush*” extremo en tres pacientes (10%), en trece (42%) se informó actividad lenta difusa, en once (35%) se detectó actividad epileptiforme, uno (3%) identificó lentificación focal y uno logró identificar un estado epiléptico. (Gráfica 5)

A treinta pacientes (97%) se les administró tratamiento con fármacos antiepilépticos durante el cuadro agudo de encefalitis anti-r NMDA. El promedio de fármacos utilizados fue de 2 con un mínimo de 1 y un máximo de 5 (DE  $\pm 1.3$ ). Cinco pacientes (16%) se clasificaron como epilepsia farmacorresistente durante el periodo agudo de la enfermedad.

Como primera línea el AVP intravenoso fue el fármaco más frecuentemente utilizado, siendo utilizado en quince (48%) de los pacientes.

Los FAEs más utilizados fueron AVP y LEV ambos fueron utilizados en dieciocho pacientes (58%), PTH se utilizó en trece pacientes (42%), siete con Oxcarbacepina

(23%). Carbamacepina, clonazepam, lacosamida, lamotrigina y topiramato también fueron utilizados.

A todos los pacientes se les realizó estudio de LCR, el cual se reportó anormal (pleocitosis a expensas de monocitos) en diecisiete pacientes (55%).

En seis pacientes (19%), se detectó herpes virus en LCR por estudio de PCR. Cinco (83%) Virus Herpes tipo 7 (HHV-7) y uno (17%) correspondía a Virus Herpes tipo 6 (HHV-6). En el 50% de estos pacientes se identificó cuadro febril como manifestación inicial. Todos los pacientes que tenían infección por Herpes virus presentaron crisis epilépticas durante el transcurso de la enfermedad y el promedio de FAEs requerido por estos pacientes fue de 2.7.

Veintiséis pacientes (84%) recibieron tratamiento de primera línea con Metilprednisona a 30mg/kg/día por 5 días e Inmunoglobulina G intravenosa 2gr/kg/dosis, en 5 pacientes el tratamiento de primera línea fue Inmunoglobulina G 2gr/kg/dosis.

Quince pacientes (48%) requirieron manejo con segunda línea, catorce (93%) recibieron Rituximab, un paciente (3%) recibió Azatioprina como tratamiento de segunda línea.

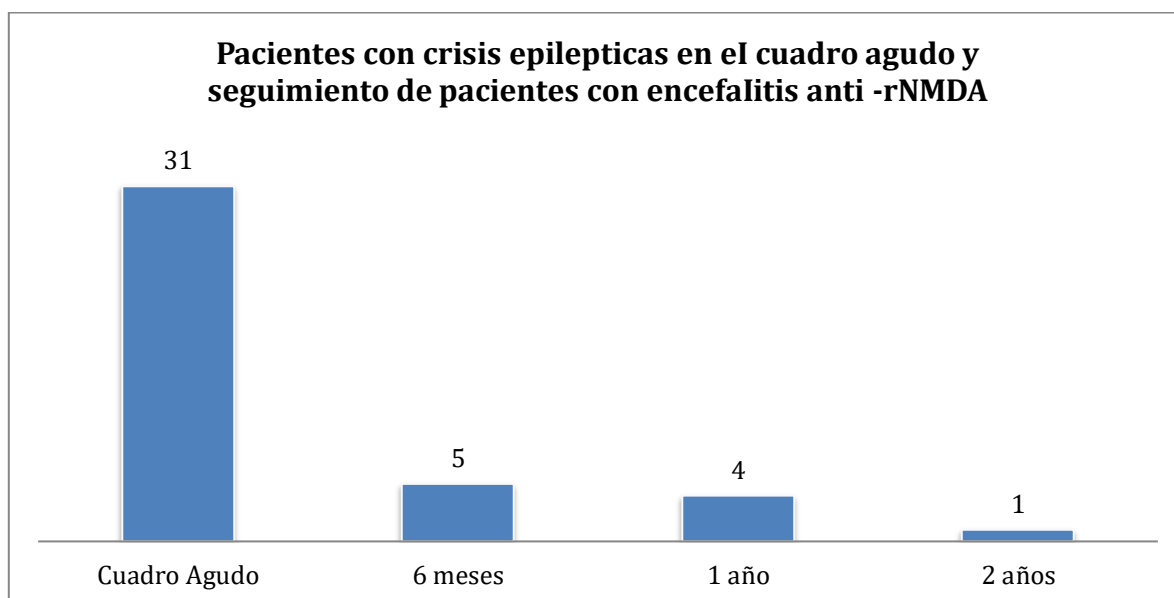
Treinta pacientes (97%) requirieron hospitalización. El promedio de días de hospitalización fue de 52.7 días (DE  $\pm 27$ ); con un mínimo de 14 días y un máximo de 124 días. En pacientes con reporte de herpes en LCR el promedio fue de 68 (DE  $\pm 35$ ). días, en el resto de pacientes el promedio de hospitalización fue de 48 días (DE  $\pm 23$ ).

Se logró seguimiento de veintinueve pacientes (93%) en el periodo de seis meses a un año posterior al cuadro agudo; veinte pacientes (64%) tuvieron seguimiento a los dos años.

Cinco pacientes (16%) continuaron con crisis epilépticas a los 6 meses de; al año, cuatro pacientes (13%) persistían con crisis epilépticas, a los dos años únicamente un paciente (3%) continuaba con la presencia de las mismas. (Gráfico 4)

De los cinco con farmacoresistencia durante la etapa aguda, únicamente uno continuo con esa denominación a os 2 años de seguimiento.

Gráfico 4



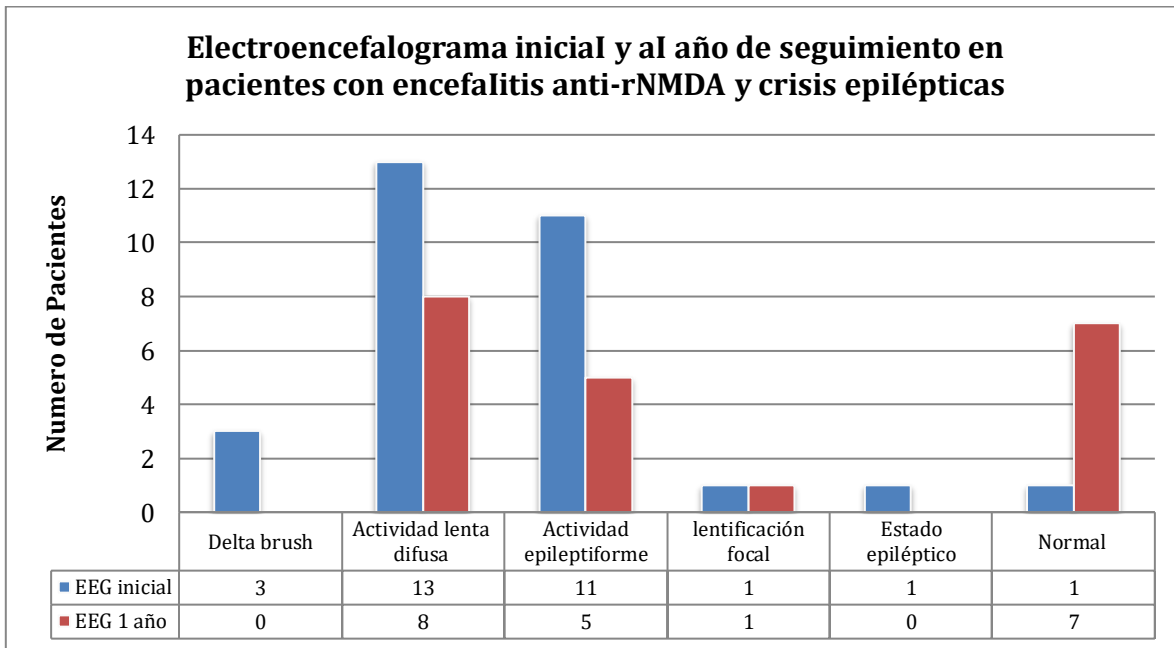
Diecinueve pacientes (61%) mostraron mejoría clínica significativa cuatro semanas tras el inicio de la inmunoterapia, ninguno presento crisis epilépticas posterior a las cuatro semanas.

Los pacientes que persistieron con crisis epilépticas por mas de treinta días tras el inicio de la terapia inmunomoduladora, tampoco presentaron mejoría clínica.

Al egreso a veintinueve pacientes, (94%) continuaban con FAE. Al año de seguimiento veintiséis pacientes (84%). De los veinte pacientes con lo que se cuenta con seguimiento a dos años, once (35%) continúan con tratamiento antiepiléptico.

Veintiún pacientes (68%) cuentan con EEG al año de seguimiento; en ocho se observó lentificación generalizada (26%), siete (23%) tenían EEG normal, en cinco pacientes (16%) se identificó actividad epileptiforme y en uno lentificación focal (3%). Hasta el momento del cierre del estudio únicamente diez pacientes (32%) contaban con EEG a los dos años de seguimiento. (Gráfico 5)

Gráfico 5



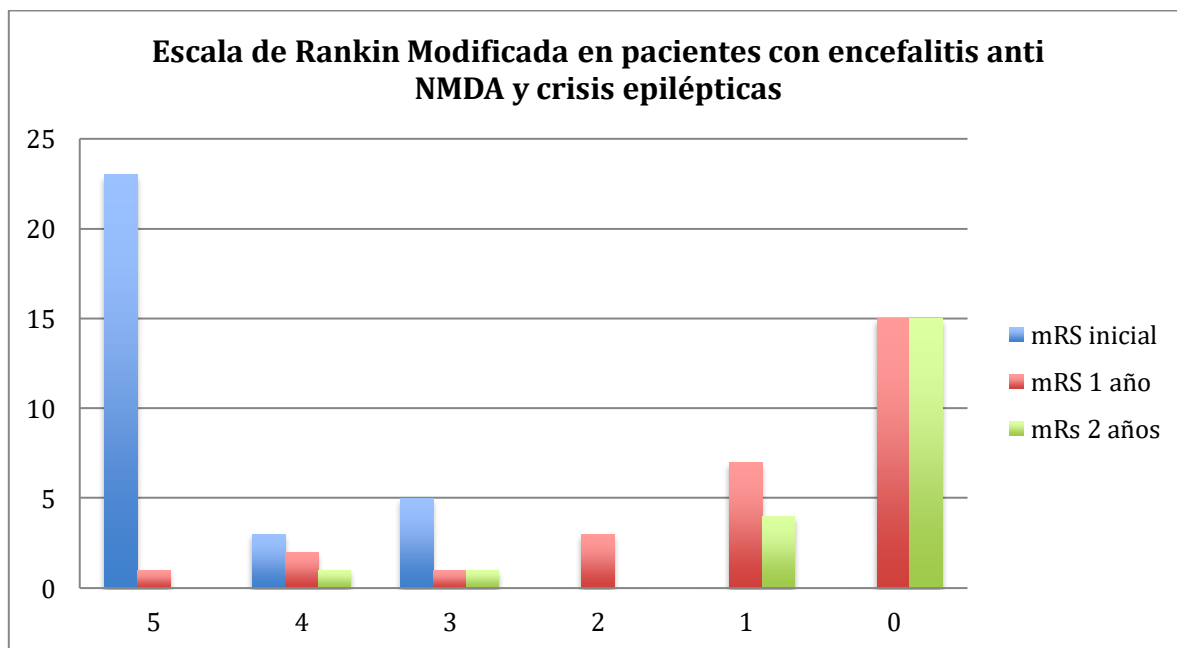
Se documentó la puntuación máxima alcanzada en la escala Rankin por los pacientes durante su estancia hospitalaria; Veintitrés (74%) pacientes tuvieron mRS de 5, Cinco pacientes (16%) presentaron mRS de 3 y tres pacientes (10%) presentaron mRS máximo de 4. (Gráfico 6)

Todos los pacientes tuvieron una mejoría del mRS al año y a los dos años de seguimiento, comparado con el mRS durante el cuadro agudo.

Al año de seguimiento 15 pacientes (52%) tenían mRS de 0; 7 pacientes tenían mRS de 1 (24%) , 3 pacientes tenían mRS de 2 (10%) , 4 (14%) presentaron una puntuación en la mRS desfavorable

A los dos años de seguimiento quince pacientes (75%) cuentan con un mRS de 0, 4 pacientes (20%) cuentan con un mRS de 1. 2 pacientes (10%) presentan una puntuación en a mRS desfavorable. (Gráfico 6)

Gráfico 6



## 12. Discusión y conclusiones.

A diferencia de lo reportado en la literatura internacional, en esta serie no existió un predominio de mujeres.<sup>6</sup> Veinte pacientes (64.5%) eran masculinos, la edad promedio de presentación fue de 9.1 años (DE  $\pm$ 3.5).

Este perfil demográfico no ha sido previamente informado a nuestro conocimiento y podría ser relevante en la caracterización de esta enfermedad en menores de 18 años

Se busco intencionadamente la presencia de teratoma, tanto en fase aguda como en el seguimiento y en ningún paciente se documento. Se sabe que la forma paraneoplásica de la encefalitis anti-rNMDA es menos común en la población pediátrica<sup>2,14,15</sup>; Solo en 38% se reporto pródromos viral; por lo cual este estudio apoya la teoría de que existen otros mecanismos aún no bien estudiados aparte del paraneoplásico y postinfeccioso que conllevan al desarrollo de encefalitis anti-rNMDA en los pacientes pediátricos, en el que el grupo de herpes virus, específicamente HHV6 y HHV7 en esta serie juega un papel importante.

Al interrogatorio dirigido la mayoría de los pacientes iniciaron con trastornos psiquiátricos, la principal causa de acudir a consulta médica fue la presencia de crisis epilépticas.

Este hallazgo sugiere que los trastornos psiquiátricos en niños, al igual que en los adultos, son el síntoma inicial más común; sin embargo en la edad pediátrica pueden pasar desapercibidos y no es hasta que tienen crisis epilépticas que acuden a atención medica,

En esta serie, 85% de los pacientes presentaron crisis epilépticas, lo cual fue mas frecuente que lo reportado en la literatura donde se menciona una frecuencia del 60 a 80%<sup>14 20 21</sup>. A pesar de que no existe un tipo de crisis epilépticas característico de esta entidad, en este estudio predominaron las crisis focales.

Existen pocos estudios que se centran en la semiología de las crisis epilépticas y la evolución de la epilepsia en los pacientes con encefalitis anti r-NMDA y ninguno de ellos es específico de población pediátrica<sup>19-21</sup>, por lo que este estudio podría ser el primero en describir el tipo de crisis predominante en pacientes pediátricos.

Se requirió en promedio 2 FAEs para el control de crisis epilépticas durante la etapa aguda, esto concuerda con lo previamente estudiado<sup>20,21</sup>. El 84% de los pacientes respondieron al tratamiento antiepiléptico durante la fase aguda. El desarrollo de epilepsia posterior al cuadro agudo de encefalitis no es algo frecuente, a los 24 meses de seguimiento únicamente un paciente continuaba con



crisis. Uno de los factores mas estrechamente relacionados a la persistencia de crisis posterior al cuadro agudo de encefalitis fue la pobre respuesta al tratamiento inmunomodulador a las 4 semanas.

El 52% de los pacientes presentaron estado epiléptico, este porcentaje fue similar al reportado en estudios previos y a pesar de que el estado epiléptico se relaciona a mayor morbi-mortalidad, la mortalidad en nuestro estudio fue de 0%<sup>21,41</sup>. Sin embargo; si se identifico una morbilidad asociada, ya que todos los pacientes que presentaron crisis epilépticas al año de seguimiento tuvieron antecedente de estado epiléptico durante a fase aguda.

Existe escasa información acerca de a relación entre la presencia de Herpes Virus en LCR y la encefalitis anti-rNMDA <sup>17</sup>. En esta serie todos los pacientes con infección por HHV presentaron crisis epilépticas, la cual fue mas resistente a tratamiento antiepiléptico durante a fase aguda, ya que el promedio de FAEs requeridos así como el tiempo de hospitalización fueron mayor que en el resto de los pacientes.

Sólo el 50% tuvo un antecedente febril y en ninguno de ellos existió un cuadro característico de encefalitis herpética.

A pesar de esto, solo uno de estos pacientes persistió con crisis a los 12 meses, y ninguno de ellos presentaba crisis a los 24 meses.

Este hallazgo sugiere que; a pesar de tener mayor morbilidad durante el cuadro agudo, los pacientes presencia de HHV -6 y HHV-7 en LCR no necesariamente tienen mas riesgo de presentar epilepsia a largo plazo.

El patrón electroencefalográfico característico de *delta brush* se encontró en el 10% de los pacientes; este hallazgo, fue encontrado en menor porcentaje que en lo reportado en as cohortes de adultos (30%), sin embargo si fue mas prevalente que en las pocas series pediátricas previas (5%), es importante mencionar que

esta serie tiene mayor cantidad de pacientes pediátricos reportados que las previamente publicadas<sup>28.29</sup>.

Ninguno de los pacientes que presento patrón *delta brush* persistió con crisis epilépticas posterior al cuadro agudo.

Así como lo reporta la literatura el pronóstico funcional de estos pacientes fue en general bueno; a los 24 meses de seguimiento, únicamente dos pacientes (6%) tuvieron pronóstico funcional desfavorable (mRS 3-5), ambos pacientes presentaron crisis al año de seguimiento.

La edad promedio de estos pacientes fue de 3.7 años, esto sugiere, al igual que otros estudios previamente publicados, que en los pacientes pediátricos una menor edad es un factor de riesgo para un pobre desenlace funcional.<sup>37</sup>

El único paciente del estudio que persistió con crisis epilépticas a los 24 meses de seguimiento, contaba de igual manera con un puntuación en a mRS desfavorable. Este hallazgo sugiere una relación estrecha entre la persistencia de crisis epilépticas y un mal pronostico funcional.

El continuar el uso de FAEs posterior al cuadro agudo de encefalitis anti-rNMDA es debatible, esto debido a que la baja prevalencia de epilepsia a largo plazo así como la ausencia de crisis epilépticas en los pacientes con adecuada respuesta al tratamiento inmunomodulador apoyan la teoría de que las crisis epilépticas presentes en los pacientes con encefalitis anti-rNMDa parecen tratarse de crisis epilépticas sintomáticas y no de epilepsia *per se*.

De acuerdo a los hallazgos reportados en este trabajo podemos proponer que el continuar con FAEs posterior al cuadro agudo se puede valorar en pacientes que presentaron los siguientes hallazgos: antecedente estado epiléptico, pobre respuesta a tratamiento inmunomodulador a as 4 semanas, puntuación en la mRS desfavorable (3-5) durante el seguimiento del paciente. En el resto de los casos, podría valorarse suspender el tratamiento antiepiléptico al egreso del paciente.

## Bibliografía

1. 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.
2. Vitaliani R, Mason W, Ances B. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2005;58(4):594-604.
3. Dalmau J, Tüzün E, Wu H. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*. 2007;61(1):25-36.
4. Bien C, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis with Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Currents*. 2017;17(3):134-141.
5. Pruss H, Dalmau J, Harms L. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75(19):1735-1739.
6. 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.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–165.
8. Ladépêche L, Planagumà J, Thakur S. NMDA Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis Cause a Subunit-Specific Nanoscale Redistribution of NMDA Receptors. *Cell Reports*. 2018;23(13):3759-3768.
9. Hughes, E.G., Peng, X., Gleichman, A.J., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., Parsons, T.D., Lynch, D.R., Dalmau, J., and Balice-Gordon, R.J. (2010). Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J. Neurosci*. 30, 5866–5875.
10. Planagumà, J., Leypoldt, F., Mannara, F., Gutierrez-Cuesta, J., Martín-García, E., Aguilar, E., Titulaer, M.J., Petit-Pedrol, M., Jain, A., Balice-Gordon, R., et al. (2015). Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 138, 94–109.
11. Moscato, E.H., Peng, X., Jain, A., Parsons, T.D., Dalmau, J., and Balice-Gordon, R.J. (2014). Acute mechanisms underlying antibody effects in anti- N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann. Neurol*. 76, 108–119.
12. Mikasova, L., De Rossi, P., Bouchet, D., Georges, F., Rogemond, V., Didelot, A., Meissirel, C., Honnorat, J., and Groc, L. (2012). Disrupted surface crosstalk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 135, 1606–1621.
13. Florance-Ryan, N., & Dalmau, J. (2010). Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics*, 22, 739–744.
14. 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.
15. Florance N, Davis R, Lam C. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology*. 2009;66(1):11-18.

16. Nosadini M, Mohammad S, Corazza F. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(8):796-805.
17. Armangue T, Spatola M, Vlagea A. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;.
18. Ly L, Kreye J, Jurek B. Affinities of human NMDA receptor autoantibodies: implications for disease mechanisms and clinical diagnostics. *Journal of Neurology*. 2018;265(11):2625-2632.
19. 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.
20. de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete M. Evaluation of seizure treatment in anti-LG11, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;:10.1212/WNL.0000000000007475.
21. Liu X, Yan B, Wang R, Li C. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*. 2017;58(12):2104-2111.
22. Johnson N, Henry C, Fessler A. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2010;75(16):1480-1482.
23. 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.
24. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(1):1.
25. 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.
26. Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2014;1(1):e2.
27. Schmitt S, Pargeon K, Frechette E. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-1100.
28. Armangue T, Titulaer M, Málaga I, Bataller L. Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis—Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(4):850-856.e2.
29. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(2):289-296.
30. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e130.
31. 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.

32. Dale R, Brilot F, Duffy L. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83(2):142-150.
33. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr* 2013;162:1252–1258.
34. Bartolini L, Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *Journal of Neurology*. 2017;264(4):647-653.
35. Nosadini M, Mohammad S, Toldo I. Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic literature review. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23(1):7-18.
36. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):345-353.
37. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Neurology*. 2015;262(8):1859-1866.
38. 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.
39. Gabilondo I, Saiz A, Galan L. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996-999.
40. Gordon-Lipkin E, Yeshokumar A, Saylor D. Comparative Outcomes in Children and Adults With Anti-N-Methyl-D-Aspartate (anti-NMDA) Receptor Encephalitis. *Journal of Child Neurology*. 2017;32(11):930-935.
41. Singh T, Fugate J, Hocker S. Postencephalitic epilepsy: Clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*. 2014;56(1):133-138.
42. Granerod J, Ambrose H, Davies N. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(12):835-844

## Anexo 1

registro	edad	sexo	tumor	prodromos	sx inicial	motivo consulta	CC	tipo de crisis	EE

severidad EE	Sx psiq	Alteracion edo alerta	tto mov	disfuncion autonómica	tipo disfuncion autonómica	LCR	Herpes	EEG	tipo EEG

tto 1era línea	días para tto 1	tto 2nda línea	días tto2	tto mantenimiento	AED	No. AED	AED 1	AED 2	AED 3

AED 4	AED5	AED 6	farmacorresis	días hosp	UTI	mRs Max	mejoria 4sem	CC 4 sem	FAEs al egreso

FAEs 1 año	FAES 2 años	EEG 1año	EEG 2años	Libre de crisis	CC 6 meses	CC 12 meses	CC 24 meses	mRs 12 m	mRs 24 m