



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

**TÍTULO**

**CORRELACION DE PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS CON EL  
PRONÓSTICO FUNCIONAL EN PACIENTES CON ENCEFALITIS  
AUTOINMUNE ANTI-RECEPTOR DE NMDA**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NALLELY DENISSE RUVALCABA SÁNCHEZ  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:

DR. JULIAN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ  
MÉDICO NEURÓLOGO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEPRIS 17 CI 09 015 094  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 13 de junio de 2022

**M.C. JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACION DE PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS CON EL PRONÓSTICO FUNCIONAL EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-RECEPTOR DE NMDA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-090

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dedico este trabajo a mi madre que es la mujer más noble y perseverante que he conocido en mi vida, sin su apoyo incondicional y sus enseñanzas no estaría aquí el día de hoy. A mi hermana que es la persona más audaz e ingeniosa que pudiera existir, a mi hermano que es la persona con mayor seguridad que conozco. Gracias a ellos 3 por siempre guiar mi camino.

A mis amigos de inicio de residencia con los cuales he crecido personal y profesionalmente, gracias por hacer esos días difíciles en días más llevaderos. A mis amigos y próximos colegas neurólogos que me han enseñado que a pesar de los errores siempre se puede volver a intentar. Gracias por ser parte de mi familia agregada.

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

<b>INVESTIGADOR RESPONSABLE:</b>	
<b>NOMBRE:</b>	Julián Alberto Hernández Domínguez
<b>MATRICULA:</b>	98382752
<b>ADSCRIPCIÓN:</b>	Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
<b>CARGO INSTITUCIONAL:</b>	Médico de base de Neurología
<b>SERVICIO:</b>	Neurología clínica
<b>DOMICILIO:</b>	Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación
	Cuauhtémoc, CP 06720, Ciudad de México, México.
<b>CORREO:</b>	carlosjuhd@gmail.com
<b>TELÉFONO:</b>	
<b>INVESTIGADOR ASOCIADO:</b>	
<b>NOMBRE:</b>	Nallely Denisse Ruvalcaba Sánchez
<b>MATRICULA:</b>	97382295
<b>ADSCRIPCIÓN:</b>	Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
<b>CARGO INSTITUCIONAL:</b>	Residente de Tercer año de Neurología Clínica
<b>SERVICIO:</b>	Neurología Clínica
<b>CORREO:</b>	nallely.yoda@gmail.com
<b>TELÉFONO:</b>	8711137169
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
<b>TÍTULO:</b>	<b>“Correlación de patrones electroencefalográficos con el pronóstico funcional en pacientes con encefalitis autoinmune anti-receptor de NMDA</b>
<b>No. Páginas</b>	
<b>Año</b>	<b>2022</b>
<b>No. De Registro</b>	<b>R-2022-3601-090</b>

## ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVOS	28
HIPÓTESIS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	29
VARIABLES	30
ASPECTOS ÉTICOS	39
RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
RESULTADOS	43
DISCUSION	45
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	54

## **Abreviaturas**

Anti-NMDAR: Anti receptor NMDA

EEG: Electroencefalograma

DB: Delta brush

EDB: Extreme delta brush

RM: Resonancia magnética

mRS: Escala de Rankin Modificada

SNC: Sistema nervioso central

LCR: Líquido cefalorraquídeo

## RESUMEN

### ***TÍTULO DEL PROYECTO:***

### **CORRELACION DE PATRONES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS CON EL PRONÓSTICO FUNCIONAL EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-RECEPTOR DE NMDA**

Nallely Denisse Ruvalcaba Sánchez (1). Hernández Domínguez Julián Alberto (2).

(1) Residente de 3er año de Neurología. H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

(2) Médico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**INTRODUCCION:** Con los avances recientes en las pruebas de diagnósticas y en la neuroinmunología, las causas autoinmunes han ganado mayor un reconocimiento como causas de encefalitis.

La encefalitis autoinmune es una variedad de encefalitis causada por un mecanismo inmunológico. Se han descrito actualmente diversos tipos de encefalitis autoinmune en los cuales los autoanticuerpos son dirigidos contra proteínas o receptores neuronales excitatorios o inhibitorios implicados en diversas vías neuronales. Es un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye diferentes variantes, una de las más frecuentes es la causada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El cuadro clínico consiste en manifestaciones psiquiátricas, movimientos anormales y crisis epilépticas. Siendo esta una afección médica potencialmente mortal, que afecta a pacientes de todas las edades y provoca morbilidad e importante se busca ampliar opciones que nos ayuden a determinar de manera más oportuna formas clínicas severas para incidir en su tratamiento de manera más temprana y mejorar pronóstico a corto y largo plazo. En este estudio se determinará si ciertos patrones de electroencefalograma, tienen relación con el pronóstico funcional de los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR a su egreso.

**OBJETIVO:** Determinar si ciertos patrones de electroencefalograma tienen relación con el pronóstico funcional al egreso de los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR hospitalizados en del Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI en un período del 2015 al 2021

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Tipo de Estudio: Retrospectivo, descriptivo-analítico, transversal. Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune contra receptor NMDA que hayan sido hospitalizados del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Muestreo: Pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune anti-NMDAR que hayan estado hospitalizados en el periodo de Enero 2015 a Junio del 2021. Análisis estadístico: Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad. Análisis estadístico descriptivo: Se obtendrán medidas de tendencia central, para las variables demográficas, y así medir frecuencias. Análisis estadístico inferencial: Respecto al análisis bivariado se realizará de acuerdo con las curvas de normalidad, las cuales nos permitirán utilizar prueba de T de T de Student o la prueba de U de Mann Whitney, así también para las variables cualitativas se realizará Chi cuadrada. Análisis multivariado se tomarán en cuenta aquellas tengan significancia estadística ( $P < 0.05$ ).

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:** El hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con un sistema llamado expediente clínico electrónico, así como área de archivo clínico donde se guardan expedientes clínicos por un período de 5 años de acuerdo con la norma oficial del expediente clínico. Durante su hospitalización a pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos antireceptor anti NMDA se les realizó exploración clínica, notas de evolución y estudios de extensión de laboratorio y gabinete, se realizará recolección de datos de expedientes clínicos en el período de 1 año (Mayo del 2021 a Mayo del 2022), el registro de información es a partir de la plataforma Excel y se recabarán los datos desde hace 5 años. En cuanto a los recursos financieros se usaron los propios de los investigadores.

**EXPERIENCIA DE GRUPO:** Esta unidad al ser una unidad de referencia más grandes de tercer nivel en el país, tiene el material para estudios de extensión de laboratorio y gabinete para realizar diagnóstico definitivo de pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR, opciones de tratamiento, por lo que se cuenta

con la experiencia necesaria para detección de dichos casos así como la posibilidad de seguimiento de los casos hasta el egreso hospitalario por medio de consulta externa.

# **“CORRELACION DE PATRONES ELECTROENCEFALOGRAFICOS CON EL PRONÓSTICO FUNCIONAL EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI-RECEPTOR DE NMDA.”**

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición e introducción**

La encefalitis es una afección médica potencialmente mortal de diversas etiologías, que afecta a pacientes de todas las edades y provoca morbilidad y mortalidad sustanciales en todo el mundo. Con los avances recientes en las pruebas de diagnósticas, las causas autoinmunes han ganado mayor un reconocimiento como causas de encefalitis.

La encefalitis anti-NMDAR es una encefalitis autoinmune relativamente común caracterizada por características neuropsiquiátricas complejas y la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra la subunidad NR1 de los receptores NMDA en el sistema nervioso central (SNC). Es el tipo más conocido y probablemente el más común de encefalitis límbica inmunomediada. Los síntomas neuropsiquiátricos agudos o subagudos son las características de presentación más frecuentes [1].

Descrita por primera vez en 2007, la encefalitis anti-NMDAR es un diagnóstico relativamente moderno.[2] En la encefalitis anti-NMDAR, se forman autoanticuerpos contra los receptores de glutamato NMDA. Los receptores NMDA son un subconjunto de receptores excitadores que se unen al L-glutamato o compuestos estructuralmente similares. Se distribuyen densamente en el hipocampo, otras regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo en cantidades moderadas, así como el tronco del encéfalo y la médula espinal.

### **Epidemiología**

Aunque se trata de una enfermedad rara (una de cada 1,5 millones de personas al año), la encefalitis anti-NMDAR es la encefalitis autoinmune más conocida y probablemente la más común. En el Proyecto de Encefalitis de California, la

incidencia de encefalitis anti-NMDAR fue más alta que la incidencia de cualquier encefalitis viral individual [2]. La afección es más común en mujeres, siendo hasta 4 veces más frecuentes, con una edad media de 25 a 35 años, aproximadamente el 37% de los casos que se presentan son menores de 18 años; aunque se han reportado casos desde lactantes de 2 meses hasta personas de 85 años [3].

### **Fisiopatología**

La encefalitis autoinmune se clasificó en el pasado como paraneoplásica o no paraneoplásica, dependiendo de si existen anticuerpos asociados a tumores identificables. Estos anticuerpos paraneoplásicos incluían el anticuerpo nuclear anti-neuronal tipo 1 (anti-Hu), anti-Ri o Yo, etc. La clasificación actual consiste en clasificar las encefalitis autoinmunes de acuerdo con los objetivos de los anticuerpos. La encefalitis paraneoplásica clásica, como se mencionó anteriormente, está mediada por un mecanismo predominante por células T, con células T citotóxicas demostradas en las muestras patológicas. Estas respuestas inmunes son el resultado del mimetismo molecular entre el antígeno del tejido neuronal y los antígenos tumorales. Estos anticuerpos dirigen su actividad hacia componentes intracelulares. La otra clase de encefalitis autoinmune consiste en anticuerpos dirigidos contra antígenos sinápticos o de la superficie celular tales como encefalitis mediadas por anticuerpos anti-NMDAR, anti-GAD, anti-VGKC. Esta respuesta se encuentra mediada por células B [4].

Los anticuerpos causan las manifestaciones clínicas al interrumpir el procesamiento sináptico en las neuronas afectadas, pero no causan destrucción neuronal. Los receptores sinápticos disminuyen en su densidad significativamente en las células nerviosas, mediante procesos como el recubrimiento, la reticulación y la internalización de los receptores (que ocurre en la encefalitis anti-NMDAR). El título de anticuerpos determina así el grado de agotamiento de los receptores. La eliminación del anticuerpo provoca un aumento de la función del receptor y mejoría funcional.

Se propone que la subunidad NR1 que se encuentra de manera más generalizada en el sistema nervioso central podría explicar el cuadro y déficit neurológico ocurrido en la encefalitis anti-NMDAR.

La encefalitis por herpes simple también es un desencadenante conocido, aunque la fisiopatología exacta detrás del desarrollo de encefalitis autoinmune después de la infección por el virus del herpes simple no se ha entendido completamente. Se teoriza que la destrucción del tejido cerebral y la exposición a algunos antígenos neuronales desencadenan una respuesta inmune contra los receptores NMDA [4], [5].

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo más comunes para los pacientes con encefalitis autoinmune son los que se cree que son los desencadenantes más probables: malignidad e infecciones. La mayoría de las encefalitis autoinmunes ocurrirán sin un desencadenante identificado, pero cada una tiene varias asociaciones bien reconocidas con neoplasias malignas específicas). [6] Por ejemplo, se sabe que NMDA-AE tiene una fuerte asociación con los teratomas de ovario. En las mujeres adultas, el teratoma se encuentra en aproximadamente el 60% de los pacientes; sin embargo, también ocurre con menos frecuencia en hombres y en aquellos sin ninguna neoplasia maligna identificada [7], [8]. Además, se sabe que se forman anticuerpos anti-NMDA en el contexto de la encefalitis herpética en hasta el 20% de los pacientes, lo que sugiere que las causas virales también pueden ser el desencadenante subyacente. [9], [10].

La falta de una identificación consistente de un desencadenante inmunológico sugiere que también puede haber predisposiciones genéticas a estas afecciones. Múltiples estudios han confirmado asociaciones de genes HLA clase II con pacientes con encefalitis anti-LGI1 y anti-CASPR2 en diferentes poblaciones (p. Ej., HLA-DR7 (B1 \* 07) en LGI-1 y HLA-DRB1 \* 11: 01 en CASPR-2), aunque aún no se han observado asociaciones específicas con NMDA-AE. [11].

## **Clínica**

La presentación de la encefalitis anti-NMDAR se ha categorizado en cinco fases distintas: fase prodrómica, fase psicótica, fase no respondedora, fase hipercinética y fase de recuperación.

La enfermedad comienza con un estado prodrómico que imita las infecciones virales comunes, pero con una evolución subaguda (de semanas a meses, por lo general menos de 3 meses). Las características clínicas que presentan pueden ser diferentes entre niños y adultos. Los adultos suelen presentar síntomas psiquiátricos en comparación con trastornos del movimiento o convulsiones como la presentación más común en los niños. Los síntomas conductuales agudos o subagudos son las características de presentación más comunes en pacientes adultos.

Además de una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos (apatía, ansiedad, fluctuación del estado de despierto, alteraciones del comportamiento, hipersexualidad, deambulación, afasia, amnesia, apraxia, interrupción del ciclo de sueño-vigilia con insomnio severo, delirio), muchos pacientes, presentan convulsiones, tanto focales como convulsiones generalizadas. Las convulsiones pueden ser resistentes a los fármacos antiepilépticos (FAE) y pueden evolucionar al estado epiléptico o incluso al estado epiléptico refractario. [10], [12]

En un estudio de 153 pacientes con encefalitis autoinmune (53 Anti-LGI1, 75 Anti-NMDAR, 25 Anti-GABABR) el 72% se presentó con crisis convulsivas, de estos más del 50% presentó crisis convulsivas de inicio generalizado y el 34% se presentó con estado epiléptico. Posterior al tratamiento con inmunomodulador y antiepilépticos el 89% logró control de crisis convulsivas, solo alcanzando el control en un 53% a los que se trató a base de antiepilépticos, siendo más del 30% fármaco-resistentes.

De la fase psicótica evoluciona hacia la fase no respondedora caracterizada por mutismo, disminución de la actividad motora y catatonía. La catatonía es una característica esencial en la encefalitis anti-NMDAR. Un estudio retrospectivo

estimó que la frecuencia de catatonia era del 32,7% en una muestra de 633 pacientes con encefalitis anti-NMDAR [13].

Después de la fase no respondedora, se hace evidente una fase hiperkinética con inestabilidad autonómica y trastornos prominentes del movimiento. En presencia de una alteración autónoma notable (presión arterial y frecuencia cardíaca lábiles, arritmias cardíacas, inestabilidad de temperatura e hipoventilación central), algunos pacientes requieren ingreso en la UCI y, en algunos casos, el uso de ventilación mecánica y marcapasos cardíaco. El trastorno del movimiento clásico en esta fase son las discinesias oro-linguales con chasquido de labios, protrusión de la lengua, movimientos de la mandíbula, pero en esta fase pueden presentarse una gama diversa de trastornos del movimiento, como automatismos, discinesia, distonía y coreoatetosis, miorritmia, blefaroespasmo, crisis oculógira y hemibalismo. Con inmunoterapia y cuidados de apoyo adecuados, los pacientes pueden entrar en la fase de recuperación después de meses de tratamiento [13], [14].

### **Criterios diagnósticos**

El abordaje para lograr el diagnóstico de encefalitis autoinmune suele ser difícil, requiriendo alta sospecha clínica para llegar al diagnóstico. Los criterios diagnósticos incluyen datos clínicos, de neuroimagen y complementación con estudios paraclínicos como estudio de LCR y electroencefalograma para comprobar dicha sospecha.

Dentro de los criterios diagnósticos para un paciente con la posibilidad de encefalitis de reciente inicio, de sospecha de origen autoinmune se encuentran los criterios diagnósticos propuestos en el 2013 por “The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group” (Tabla 1). [7], [10], [12].

#### **Tabla 1.- Criterios diagnósticos para encefalitis de una etiología presunta infecciosa o autoinmune**

<b><i>Se deben cumplir los tres criterios siguientes:</i></b>
---

1. Inicio subagudo (progresión rápida de <3 meses) de déficits de memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental* o síntomas psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en el estado mental definido como: disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambio de personalidad.</li> </ul>
2. Al menos uno de los siguientes:
Nuevos hallazgos focales del SNC
Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo previamente conocido
Pleocitosis del LCR (>5 glóbulos blancos por mm <sup>3</sup> )
Características de resonancia magnética que sugieren encefalitis
Hiperintensidades en resonancia magnética cerebral en secuencias FLAIR/T2 restringidas a uno o ambos lóbulos temporales mediales (encefalitis límbica), o en áreas multifocales que involucran sustancia gris, sustancia blanca o ambas, compatible con desmielinización o inflamación.
3. Exclusión razonable de causas alternativas

Tabla 2 – Criterios para encefalitis autoinmune Anti-NMDAR

<b>Probable encefalitis anti-receptor NMDA*</b>
<p>Se deben cumplir los tres criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio rápido (&lt;3 meses) de al menos cuatro de los seis grupos principales de síntomas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva</li> <li>▪ disfunción del habla</li> <li>▪ convulsiones</li> <li>▪ Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez/posturas anormales</li> <li>▪ Disminución del nivel de conciencia</li> <li>▪ Disfunción autonómica o hipoventilación central</li> </ul> </li> <li>• Al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EEG anormal (actividad lenta o desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o cepillo delta extremo)</li> <li>▪ LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales</li> </ul> </li> </ul>

- Exclusión razonable de otros trastornos

### **Encefalitis definitiva contra el receptor de NMDA\***

1. Anticuerpos IgG anti-GluN1 en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas, después de la exclusión razonable de otros trastornos

### **Hallazgos por estudios paraclínicos**

Las pruebas de laboratorio de rutina suelen ser inespecíficas. Los anticuerpos anti-NMDAR IgG, detectados mediante un ensayo de inmunofluorescencia indirecta en el suero y el LCR, son diagnósticos de la enfermedad. El LCR también puede tener hiper celularidad de bajo grado y bandas oligoclonales. La resonancia magnética cerebral puede ser normal, pero puede haber hiperintensidad inespecífica de la señal T2 / FLAIR de la sustancia blanca y gris, más comúnmente en el hipocampo. [9], [10], [14].

### **Relación de factores pronósticos clínicos y paraclínicos con la enfermedad.**

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 80%) presenta un buen pronóstico funcional medido por escala de mRS sobre todo si se inicia inmunoterapia de manera temprana. Se han realizado diversos estudios donde se determinaron datos clínicos y de laboratorio que se asocian a mal pronóstico y mala respuesta a tratamiento. [13], [15].

Los factores de riesgo más importantes para mal pronóstico funcional a un año medido por la escala NEOS (the Anti-NMDAR Encephalitis One Year Functional Status Score) son: son la falta de mejoría clínica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, retraso de inicio de tratamiento de >4 semanas, la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, anormalidades por resonancia magnética, pleiocitosis de >20 células por LCR. Puntajes por medio de esta escala de mayor o igual a 4 puntos se relacionó con mal pronóstico funcional a 1 año en un 69% [13], [15].

Los factores de riesgo adicionales incluyen edades extremas ( $\leq 2$  o  $\geq 65$  años), patrón de delta brush extremo en el EEG, datos de disautonomía como hipoventilación central, alteración del estado de despierto y presencia de trastornos del movimiento. En los niños, una resonancia magnética cerebral anormal y los déficits sensoriomotores en la presentación también se han asociado con peores resultados. [16], [17].

Otra escala utilizada es la escala CASE (Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis) que da un puntaje de 0 a 27 para determinar severidad clínica de la enfermedad, los rubros que valora son (presencia o no de crisis epilépticas, alteraciones de memoria, síntomas psiquiátricos, alteraciones del estado de despierto, lenguaje, discinesias/distonía, inestabilidad de la marcha y alteraciones de tallo, encontrándose que un puntaje mayor de 11 se relaciona con mRS de  $> 3$ , a los 3 meses. [18].

Un estudio reciente llevado a cabo en China por Yu et al. (2021) mostró que las alteraciones en la función de la barrera hematoencefálica demostrado por niveles aumentados de proteínas en LCR, aumento en la síntesis de IgG y un índice alto de la relación neutrófilo/linfocito en sangre periférica se relacionaba con mayores alteraciones del estado de despierto y estancia en cuidados intensivos, llevando a mal pronóstico a corto y largo plazo. [19].

El estudio multicéntrico llevado a cabo por Titulaer et al. mostró que el inicio del tratamiento dentro de las primeras 4 semanas se relacionaba con buen pronóstico funcional a los 24 meses (alcanzando hasta el 81% de los pacientes mejoría por mRS 0 a 2) [12], [20].

**Tabla 1: Estudios con factores pronósticos clínicos**

Estudio	Pacientes	Resultados
---------	-----------	------------

<p>Zhang et al (China 2019)</p>	<p>29 pacientes con encefalitis Anti-NMDAR de &gt; 18 años. Se valoró respuesta a 1ª y 2ª línea, admisión a terapia intensiva y factores pronósticos</p>	<p>62% presentó respuesta a la 1ª línea. 54% de los pacientes que no respondieron a 1ª línea amerito tratamiento de 2ª línea. Pacientes con hipoventilación central, alteración del estado de despierto, trastornos del movimiento, hipoalbuminemia y alto índice neutrófilo linfocito tenían mala respuesta a manejo de 1ª línea [21]</p>
<p>Wang et al. (China 2017)</p>	<p>51 pacientes niños y adolescentes (0 a 14 años) con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR Respuesta a tratamiento de 1ª línea y factores pronósticos</p>	<p>Pacientes con alteraciones del estado de despierto, estancia en UCI y disautonomías, presentaron menor respuesta a manejo de 1ª línea p (0.001) [22]</p>
<p>Qiu et al (China 2019)</p>	<p>51 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune (7 con anticuerpos positivos Anti-NMDAR) Datos clínicos y paraclínicos de mal pronóstico.</p>	<p>Pacientes con los siguientes resultados: Índice neutrófilo/linfocito &gt; 4.45 (p 0.001), alteración del estado de despierto (p 0.001), presencia de crisis epilépticas (p 0.007), EEG anormal (p 0.001), Resonancia anormal (0.003) se asociaron a mal pronóstico [23].</p>

Titulaer et al. (Estados Unidos 2016)	577 pacientes >18 años, con diagnóstico de encefalitis antiNMDAR donde se valoró la administración de tratamiento de 1ª y 2ª línea y factores clínicos de buen pronóstico	57% de los pacientes presentó respuesta a tratamiento de 1ª línea. El inicio temprano de inmunoterapia (dentro de las primeras 4 semanas), la presencia de teratoma ovárico, síntomas no tan severos y falta de ingreso a terapia intensiva se relacionó con buen pronóstico funcional (p 0.001) [12]
Gordon-Lipkin (Estados Unidos 2017)	12 pacientes (5 niños y 7 adultos con diagnóstico de encefalitis anti- NMDAR, valoró pronóstico por medio de mRS	Niños presentan con mayor frecuencia secuelas psiquiátricas (75%). Adultos presentaron un mejor puntaje en escala mRS en el seguimiento a 3 meses (50% de los adultos). [24]

### **Crisis epilépticas y patrones de EEG**

En múltiples ocasiones los estudios de imagen como resonancia magnética o tomografía son normales, por lo que en dichas ocasiones el electroencefalograma es útil para analizar el déficit funcional causado por los anticuerpos NMDAR. [25].

Las anomalías electroencefalográficas pudieran verse relacionadas con la modulación a la baja de los receptores NMDA. La Ketamina un agonista de los receptores NMDA puede estimular o aumentar la frecuencia de descarga, dando una frecuencia gamma y disminuyendo la frecuencia theta en ratones. En pacientes con encefalitis anti-NMDAR la disminución de receptores y su estimulación pudiera explicar los patrones electroencefalográficos que se presentan tanto de disfunción con ritmos delta-theta o presencia de delta brush extremo. [26].

Otras anomalías del electroencefalograma que se pueden encontrar son: enlentecimiento generalizado, encontrándose frecuencias theta y delta generalizada, estado epiléptico no convulsivo, aunque estos no son hallazgos específicos, pudiéndose encontrar en otros tipos de encefalopatía o encefalitis.

Entre más temprana la fase de la enfermedad (primeros 21 días) se han observado mayores descargas ictales en EEG como puntas y ondas, patrón delta brush. Pero conforme la enfermedad progresa, puede producirse un enlentecimiento (tanto focal como generalizado). Por lo general normalizándose el patrón del EEG a los 12 a 24 meses de la detección de la enfermedad. [26].

Incluso en pacientes que no tienen convulsiones, se han descrito cambios electroencefalográficos. Se han propuesto muchos biomarcadores ó patrones de EEG para el diagnóstico de anti-NMDAR, algunos de los cuales son poco sensibles o específicos. En algunos pacientes pudiéndose clasificar los EEG como normales (reportándose normal hasta en un 10% de los pacientes). [27]

En diversos estudios la anomalía más frecuente en el EEG dentro de los tres meses del diagnóstico es el enlentecimiento tanto generalizado como focal, principalmente en el rango theta.

Un estudio llevado a cabo por Wesselingh et al reportó que las anomalías más frecuentemente encontradas en pacientes con encefalitis anti-NMDAR fueron descargas epileptiformes de manera focal ( $p < 0.001$ ) y actividad rápida superimpuesta ó actividad beta sobre delta ( $p < 0.001$ ). [28], [29].

Se ha descrito un patrón electroencefalográfico característico que es el Delta Brush o Delta Brush extremo (EBD), que se ha descrito como una actividad beta sobre la que se impone actividad o descargas a frecuencia (parecido a un patrón que se presenta de manera normal en el período neonatal, por lo general desapareciendo en el primer mes de vida extrauterina). El patrón delta brush, se presenta con una prevalencia variable, oscilando entre el 5 y el 33 % en diferentes estudios.

Aunque es una anomalía relativamente específica de la encefalitis por anti NMDAR, no es muy común. También hay que destacar que se puede encontrar otras

afecciones, como encefalopatía hipóxica, trastornos metabólicos y accidentes cerebrovasculares. [30].

El valor pronóstico del patrón delta brush no está claro, pero hay estudios que sugieren que lleva un mal pronóstico y puede implicar la atención en la unidad de cuidados intensivos durante el curso de la enfermedad. [30]. Hay que tener cuidado al interpretar los EEG cuando se han administrado medicamentos sedantes, o cuando el paciente toma benzodiazepinas o barbitúricos ya que pueden presentar cambios similares; interpretando erróneamente la actividad rápida inducida por fármacos como parte de un patrón delta brush cuando se entremezcla con el enlentecimiento de fondo. [31].

Se ha relacionado que los pacientes con un patrón delta brush extremo, presentan una tendencia hacia la mayor estancia hospitalaria y peor pronóstico tras egreso hospitalario. Esto pudiendo sugerir que este patrón (EBD), se puede utilizar como biomarcador de un fenotipo de la enfermedad más severa. Ya que se presentó en pacientes con enfermedades clínicamente más graves, ameritando manejo con inmunoterapia de primera y segunda línea; y se correlacionó con mayor frecuencia de anomalías en la resonancia magnética. [32]

En un estudio de nueve niños, la pérdida del ritmo posterior normal se asoció con malos resultados. La presencia de un ritmo de fondo normal, tanto en pacientes con enfermedad clínicamente leve o severa (definida por una escala de Rankin modificada) se ha asociado con una puntuación mRS más baja al final del seguimiento (0 a 2). [33].

En un estudio realizado por Sorensen et al los hallazgos más relevantes como valores pronósticos y clínicos del electroencefalograma en pacientes con encefalitis anti-NMDAR fueron los siguientes: (1) primer registro de electroencefalograma y características de este; (2) los hallazgos más comunes fueron el enlentecimiento difuso o focal; (3) el EEG normal no excluye anti-NMDAR; (4) El patrón delta brush solo estaba presentes en pacientes gravemente afectados (Rankin modificado de 3 o más) pero no necesariamente ingresados en el UCI.

En dicho estudio se encontró que el electroencefalograma anormal presentaba una sensibilidad para detectar pacientes con encefalitis anti-NMDAR del 96%, la cual fue mucho mayor que la sensibilidad dada por resonancia magnética (33%) o del análisis de los anticuerpos en suero (87%). [34].

**Tabla 2: Estudios con patrones de EEG y pronóstico**

Estudio	Pacientes	Resultados
Wesselingh et al. (Australia 2022)	131 pacientes >18 años, con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDAR, GABA, VCKC) Se evaluó los cambios de EEG como biomarcador en encefalitis autoinmune.	Ritmo de fondo anormal se asoció con un mRS alto al egreso (0.01) [28].
Schmitt et al (Estados unidos 2012)	23 pacientes adultos con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR Se valoró si algún patrón específico se relaciona con encefalitis anti-NMDAR	30.4% presentó el patrón EEG extreme delta brush. Este patrón se relación con mayor estancia hospitalaria (prom 128 días p 0.008) y peor puntaje de mRS (promedio 4 p = 0.089) [17].
Nathoo et al (Canada 2021)	21 pacientes adultos con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR Valoró porcentajes de anormalidades por EEG	El patrón EEG más frecuente fue el enlentecimiento focal o generalizado (68.8%).

	y si el EDB se relacionó con mal pronostico	El patrón EDB se asoció con mayor ingreso a UCI ( $p=0.02$ ) y peor pronóstico funcional y muerte por escala de pronóstico de Glasgow ( $p= 0.02$ ). [30].
Jeanning-Mayer (Francia 2018).	24 pacientes adultos con encefalitis NMDAR Se valoró frecuencia de patrones EEG y pronóstico	El patrón con frecuencia beta fue el que se encontró con mayor frecuencia (77%), seguido de DB en un 55% No se encontró asociación entre los siguientes patrones: EDB, DB, GRDA con relación a pronostico por medio de mRS a los 2 meses ( $p=0.99$ ). [31].
Yildirim et al (Turquía 2012)	12 pacientes niños con encefalitis anti-NMDAR Valoró frecuencia de patrones EEG y pronóstico	El patrón más frecuente fue el enlentecimiento generalizado (54.5%) El patrón DB se presentó en un 41.7% y no se relacionó con peor pronóstico a los 12 meses.[33].
Sonderren et al (Países bajos 2018)	Pacientes niños (18) y adultos (35) con	El 71% de los pacientes presentó un gradiente anteroposterior

	<p>diagnóstico de encefalitis anti NMDAR.</p> <p>Se valoró patrón de primer EEG tomado y pronóstico por mRS a su egreso</p>	<p>adecuado, relacionado con un mRS de 0 a 2 al egreso (<math>p = 0.006</math>).</p> <p>28% presentó un EEG anormal (enlentecimiento focal, generalizado, DB)</p> <p>6 pacientes (11%) presento un patrón DB, de los cuales 3 ameritaron UCI. [21].</p>
--	---	---

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial neurológico tiende a incluir encefalitis viral, vasculitis cerebral, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia u otras formas de encefalitis autoinmune y encefalitis letárgica. Los movimientos discinéticos similares a convulsiones también pueden diagnosticarse erróneamente como estado epiléptico, un diagnóstico que se informa en el 6% de los casos.

### Tratamiento

Actualmente no existe una vía de tratamiento estándar para la encefalitis NMDAR, pero se han propuesto muchos enfoques razonables y se ha informado que son efectivos. En primer lugar, se debe completar la evaluación de un posible tumor o enfermedad viral (es decir, virus del herpes simple). Generalmente, para la encefalitis autoinmune, si no se identifican anticuerpos en la superficie celular ni tumor, la terapia de primera línea consistirá en dosis altas de esteroides: Metilprednisolona junto con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ó plasmaféresis (PLEX) . Si los pacientes responden mínimamente o tienen recaídas, la terapia de segunda línea consistirá en inmunoterapia con Rituximab o ciclofosfamida y, por lo general, el paciente comenzará con una terapia de mantenimiento adicional con los agentes Azatioprina o Micofenolato de mofetilo. Recientemente, también se han

utilizado terapias alternativas como tercera línea como Bortezomib o Tocilizumab en pacientes refractarios a Rituximab. [35], [36].

### **Secuelas.**

En general, el 20% de los pacientes desarrollan déficits focales o mueren por encefalitis anti-NMDAR. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden recaer dentro de los dos años de la presentación inicial, pero generalmente con una presentación menos grave. Los déficits a largo plazo más comúnmente informados involucran la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, además de déficit motor.

En un estudio que incluyó 108 encefalitis anti-NMDA desde el momento del diagnóstico hasta la recuperación, se encontró que el 45% de los pacientes tenían déficits residuales en la memoria y el habla, además de déficits psiquiátricos [36].

En ocasiones los resultados funcionales no motores pasan desapercibidos, aunque las secuelas del comportamiento y psiquiátricas tienen fuerte impacto en la calidad de vida. Por estudios se ha definido que buen pronóstico funcional es una puntuación por mRS de menor o igual a 2, aunque escala de Rankin modificada solo habla de funciones motoras.

A pesar de la gran variedad de tratamientos para esta entidad, hasta un tercio de los pacientes después de la enfermedad no logra retomar su trabajo o estudios previos, mientras que aproximadamente el 20% requerirá ayuda especial en su entorno de trabajo debido a déficits persistente. [36], [37].

## **JUSTIFICACIÓN.**

La encefalitis autoinmune es una enfermedad de poca incidencia y prevalencia, pero que presenta altas tasas de incapacidad y pudiendo ser potencialmente mortal. Se puede presentar con una gran variedad de signos y síntomas, lo que dificulta en

muchos momentos el diagnóstico exacto; incluso en centros de tercer nivel pensando en este diagnóstico solo en un tercio de los pacientes de manera inicial.

Un progreso en los últimos años en el diagnóstico clínico y tratamiento ha mejorado las tasas de supervivencia y mejorado el pronóstico. Sin embargo, esta entidad continúa siendo desafiante con una evolución y recuperación prolongada y un pronóstico a largo plazo indeterminado. La identificación de factores de riesgo o pacientes en riesgo de desarrollar formas clínicas más severas podría ayudarnos a la mejoría de las pautas en el tratamiento y mejora en el pronóstico funcional a largo plazo.

Casi la mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR presentan alteraciones en el EEG.

Nuestro hospital al ser un centro de referencia a nivel nacional cuenta con una gran población para poder realizar este protocolo, por lo que los datos obtenidos nos pueden guiar acerca de cuáles pacientes ameritaran un tratamiento más agresivo modificando líneas y pautas de tratamiento, seguimiento de manera más continua, además de mejorar el pronóstico funcional a largo plazo de nuestros pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La neuro-inmunología es una subdivisión relativamente reciente de la neurología, la encefalitis autoinmune es una entidad con reciente aumento del diagnóstico y con nuevas pautas de tratamiento. A pesar del aumento de las cifras en el diagnóstico, esta sigue siendo una patología con afectación funcional motora, neuropsiquiátrica y cognitiva a largo plazo;

Existe hasta la fecha poca evidencia en nuestro país de la relación que puede haber entre los patrones de electroencefalograma y el pronóstico funcional al egreso hospitalario de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR, además de no existir una herramienta o escala pronóstica estandarizada y validada en nuestra población que nos ayude a detectar a formas clínicas de la enfermedad más graves, lo que a su vez se relacionaría con peor pronóstico, por lo que se cree necesario investigar si

es que algunas alteraciones por estudios paraclínicos pudieran correlacionarse con pronóstico funcional a los 3 meses, para su detección temprana y e inicio de manera oportuna diversas pautas de tratamiento, que pudieran mejorar el pronóstico a largo plazo.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

**¿Los patrones anormales en el EEG contribuyen a determinar el impacto funcional a los 3 meses, en sujetos con encefalitis autoinmune anti-NMDAR?**

\* Se iniciará en cuanto se autorice por los comités.

### **HIPÓTESIS:**

La identificación de ciertos patrones por electroencefalograma se relaciona con una clínica de encefalitis más grave, ameritando ingreso a unidad de cuidados intensivos, así como peor pronóstico funcional a su egreso evaluado por escala de Rankin modificada en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

#### **Hipótesis nula:**

La identificación de ciertos patrones por electroencefalograma no se relaciona con una clínica de encefalitis más grave, no ameritando ingreso a unidad de cuidados intensivos, ni con peor pronóstico funcional a su egreso evaluado por escala de Rankin modificada en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar si la presencia de patrones anormales electroencefalográficos en pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR afectan con el pronóstico funcional a los 3 meses, evaluado mediante escala de Rankin modificada.

#### **Objetivos específicos**

- Especificar las características demográficas y clínicas de los sujetos con diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR.

- Describir los patrones EEG anormales en los sujetos con diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR.
- Determinar el tipo de atención hospitalaria requerida por el paciente (Unidad de cuidados intensivos u hospitalización en piso).
- Definir patrones clínicos de presentación en los sujetos con diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR.
- Delimitar la discapacidad función de los pacientes al ingreso y a los 3 meses, de acuerdo con la escala de Rankin modificada
- Especificar que patrones electroencefalográficos se asocian a un Rankin modificado alto.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio.**

Estudio Retrospectivo, descriptivo-analítico, transversal.

### **Ubicación, estado, tiempo y espacio**

Pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune anti-NMDAR del servicio de Neurología clínica del CMN Siglo XXI, los cuales estuvieron hospitalizados en nuestra unidad de Enero del 2015 a Julio del 2021.

### **Muestreo.**

No probabilístico y por conveniencia.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico definitivo de Encefalitis autoinmune anti-NMDAR de acuerdo a los criterios del 2016, que se hayan encontrado hospitalizados en el servicio de Neurología clínica en el CMN SXXI en el periodo comprendido de Enero del 2015 a Junio del 2021.
- Pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis Anti-NMDAR definido por criterios clínicos y positividad de anticuerpos Anti-NMDAR.
- Que hayan recibido tratamiento

- Pacientes con expediente clínico completo.
- Pacientes que presenten protocolo de estudio con electroencefalograma

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune, pero con positividad para otros anticuerpos de membrana neuronal, diferentes a los anticuerpos Anti-NMDAR
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes a los cuales, por comorbilidades o muerte durante internamiento, no se pudo realizar protocolo con electroencefalograma.

## **VARIABLES**

Se incluirán variables demográficas como antecedentes personales patológicos, síntomas y signos relacionados con encefalitis autoinmune anti-NMDAR como disautonomías, síndrome encefalítico/encefalopático, catatonía, discinesias, datos de focalidad como síndrome piramidal o crisis convulsivas, resultados de paraclínicos como resonancia magnética y electroencefalograma, tipo de tratamientos recibidos y tipo de hospitalización de los pacientes a cargo del servicio de Neurología en el CMN SXXI Dr. Bernardo Sepúlveda en el periodo comprendido de enero del 2015 a Junio del 2021.

### **Variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS</b>
-----------------	----------------------------------	-----------------------------------	-------------	-------------------------------	--

Edad	Años cumplidos desde el nacimiento a una fecha determinada en el curso del tiempo	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	Descriptiva	Cuantitativa Discontinua	Años
Género	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de Hombre y Mujer	Sexo definido por el fenotipo del paciente	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Hombre (H) Mujer (M)
Antecedentes personales patológicos	Registro de la comorbilidades crónicas o no crónicas, que están presentes en una persona	Patologías a menudo de carácter crónica que coexisten en un paciente	Descriptiva	Cualitativa nominal	DM2 HAS EVC Depresión Ansiedad generalizada SARS COV2
Presencia de Crisis Epileptiforme	Disfunción neurológica episódica y recurrente, producto de descargas neuronales hipersincrónicas y patológicas.	Presencia o no de manifestaciones clínicas caracterizadas por pérdida o no del estado de despierto acompañado o no de signos motores (clónicos, tónicos, mioclónicos, tónico-clónica)	Descriptiva	Cuantitativa Nominal	Presencia o no de crisis convulsivas. Ya sea focales, focal a bilateral, generalizadas

					o estado epiléptico.
Presencia de encefalopatía	Cambios agudos del estado mental.	Síndrome caracterizado por nivel del estado de despierto disminuido o alterado (ya sea por somnolencia, estupor o coma, acompañado o no de desorientación), con duración mayor a 24 horas en ausencia de un diagnóstico alternativo.	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de síndrome piramidal	Conjunto de signos y síntomas relacionados con lesión de neurona motora superior	Síndrome caracterizado por paresia o plejía, hiperreflexia, aumento del tono con espasticidad, reflejos de liberación piramidal como Babinski o sucedáneos y abolición de reflejos abdomino-cutáneos.	Descriptiva	Cualitativa nominal	Presente Ausente.
Presencia de catatonia	Inicio de signos y síntomas neuropsiquiátricos	Síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Catataplejía Flexibilidad Cérea

	catatónicos en asociación temporal con el síndrome encefálico.	alteraciones de comportamiento, cognitivas, afectivas y motoras.  Presencia de 3 de 12 signos catatónicos (de acuerdo al Manual Estadístico de Desórdenes Mentales V edición (DSM-V))			Estupor Agitación Mutismo Negativismo Posturas anormales Manerismos Discinesias orolinguales Estereotipias Gesticulación Ecolalia Ecopraxia
Presencia  Disauto-  nomía	Disfunción del sistema nervioso autónomo (Hipotensión, alteraciones de la frecuencia y ritmo cardíaco, hipertermia, hipotermia).	Presencia de variabilidad en la tensión arterial sistólica por más de 15mmHg del basal, o bien presencia de incremento o decremento de más del 20% de la frecuencia cardíaca basal, registro de temperatura mayor a 38C en una sola toma o 38.3C por más de una hora no	Descriptiva	Cuantitativa  Nominal	Taquicardia Bradicardia Hipotensión arterial Hipertensión arterial Hipertermia Hipotermia

		explicados por otra causa (infección, medicamentos)			
Patrón de electroencefalograma*	Características detectadas por electroencefalograma.	<p>Valoración de características de EEG: Normal: integra un adecuado ritmo posterior o integración de gradiente posterior, con adecuada morfología, frecuencia, voltaje y amplitud. Anormal: si es que hay anormalidades focales o difusas o la presencia de una disfunción cortical generalizada o focal.</p> <p>Epileptiforme: EEG epileptiformes repetitivas a &gt;2 segundos, y/o patrón característico con evolución cuasi-rítmica espaciotemporal (es decir, cambio gradual</p>	Descriptiva	Cualitativa nominal	<p>Normal</p> <p>Anormal no epileptiforme</p> <p>Epileptiforme</p>

		en frecuencia, amplitud, morfología y localización).			
Hallazgos en Resonancia Magnética de Encéfalo	Hallazgos patológicos en resonancia magnética de encéfalo.	Valoración de hallazgos anormales, en asociación temporal, en secuencias T1, T2, FLAIR, DWI y T1 con gadolínico.	Descriptiva	Cualitativa Nominal	Realce meníngeo. Hiperintensidades Hipointensidades Restricción a difusión
Presencia de Anticuerpos neuronales Anti-NMDA	Presencia de anticuerpos contra receptores de superficie neuronal de tipo NMDA.	Presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo o suero contra proteínas sinápticas	Descriptiva	Cualitativa	Presentes ausencia
Tiempo de hospitalización	Tiempo de estancia hospitalaria debido al síndrome encefalítico	Días de estancia hospitalarias causadas por el síndrome encefalítico.	Descriptiva	Cuantitativa discontinua	Días
Tipo de hospitalización	Internamiento hospitalario de pacientes con síndrome encefalítico	Tipo de hospitalización que ameritó el paciente con síndrome encefalítico.	Descriptiva	Cualitativa nominal	Piso UCI (Unidad de cuidados intensivos)

Tratamiento recibido	Tipo de tratamiento recibido para el síndrome encefalítico.	Tratamiento administrado para la encefalitis y si se recibió una o más líneas	Descriptiva	Cualitativa nominal	Metilprednisolona Inmunoglobulina Plasmaféresis Rituximab Otros (Aciclovir)
Pronóstico funcional	Mejoría del estado clínico relacionada a la administración de tratamiento	Escala de Rankin modificado al egreso	Descriptiva	Cuantitativa ordinal	Escala de Rankin modificada: 0: Sin síntomas 1: Sin incapacidad significativa (a pesar de síntomas realizar actividades cotidianas) 2: Incapacidad leve (Incapaz de realizar actividades previas, pero capaz de hacer algunas

					<p>actividades sin asistencia).</p> <p>3: Incapacidad moderada: Requiere ayuda pero capaz de caminar sin ayuda</p> <p>4: Incapacidad Moderadamente severa (Incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de realizar sus necesidades corporales sin ayuda).</p> <p>5: Incapacidad Severa (Confinado a cama, incontinente y requiere cuidado</p>
--	--	--	--	--	--

## PROCEDIMIENTOS:

1. Identificar los pacientes con diagnóstico al egreso de Encefalitis Autoinmune.
2. Revisión de expediente clínico para búsqueda de variables demográficas, clínicas (forma de presentación al ingreso, y valor del Rankin modificado), de laboratorio y reportes de neuroimagen.
3. Revisión de reporte de Electroencefalograma y sus registros impresos. Se determinará si existen anomalías epilépticas o no.
4. Registro de la información en Hoja de recolección de datos (Microsoft Excel)
5. Análisis Estadístico SPSS v24

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Análisis estadístico descriptivo:** Se obtendrán medidas de tendencia central, para las variables demográficas, y así medir frecuencias.

**Análisis estadístico inferencial:** Respecto al análisis bivariado se realizará de acuerdo con las curvas de normalidad, las cuales nos permitirán utilizar prueba de T de T de Student o la prueba de U de Mann Whitney, así también para las variables cualitativas se realizará Chi cuadrada. Análisis multivariado se tomarán en cuenta aquellas tengan significancia estadística ( $P < 0.05$ ).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

### Obtención de la información

La información se obtendrá del expediente clínico en físico y electrónico de los pacientes que hayan sido ingresados a hospitalización a cargo del servicio de

Neurología del Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

**Riesgos y beneficios:** Esta investigación se considera con **riesgo mínimo** de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

**Beneficio para los pacientes:** Contribuir para la mejoría del pronóstico funcional de los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR

**Apego a normativas.** El presente estudio se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. El presente estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humano adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia de junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Mundial Venencia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, así como por la normatividad del Instituto Mexicano del seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en sujetos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti receptor de NMDA los cuales estuvieron hospitalizados en nuestra unidad de Enero del 2015 a Julio del 2021, y que los datos que se analizarán son aquellos obtenidos dentro de los procedimientos estándar del Servicio de Neurología y que dichos procedimientos (evaluación neurológica clínica, revisión de expediente y de estudios de gabinete y de laboratorios) no son de ninguna manera invasivos, y que la información actual solamente se encuentra en los expedientes y que dichos pacientes algunos ya no se encuentra en seguimiento

en nuestra Unidad, se solicita una **exención del consentimiento informado se anexa dicho documento.**

En la realización de este trabajo se respetará la moral en todo momento de los pacientes incluidos. No existirá un beneficio directo para el paciente; con este trabajo se busca la acción y efecto de hacer el bien a los pacientes futuros con el resultado de este trabajo, es decir se busca la beneficiencia de futuros pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti receptor NMDA, por lo de manera justa se otorgará el reconocimiento que corresponde a cada paciente incluido en este trabajo, sin ser evidenciada su identidad. La información que se obtenga con el estudio podría ayudar a otras personas en el futuro a instaurar un tratamiento adecuado a cada uno de acuerdo con los hallazgos electroencefalográficos.

El propósito de los médicos que participan en el estudio respecto al uso de los datos personales de los pacientes, y de su salud no permitirán identificarlo ya que en su lugar se incluirán sus iniciales o folio, fecha de nacimiento. En ninguna circunstancia se identificará por nombre, ya sea en los informes que se publiquen acerca del estudio, en ninguna otra publicación o presentación científica. Al concluir la investigación no se recogerán datos nuevos de la salud de los pacientes que puedan identificarlos.

# **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

## **Financiamiento y Factibilidad.**

### **RECURSOS HUMANOS:**

- Ruvalcaba Sánchez Nallely Denisse, Residente de 3er año de Neurología del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de Tesis: Dr. Hernández Domínguez Julián Alberto, Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**RECURSOS FÍSICOS Y TÉCNICOS:** El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo con la norma oficial del expediente clínico.

**RECURSOS FINANCIEROS:** Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Investigador.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Puesto	Actividad	Fecha de inicio	Fecha de finalización
1	Recopilación de información	01/05/2021	01/06/2021
2	Elaboración marco teórico	02/06/2021	01/08/2021
2	Recolección de datos	02/08/2021	01/12/2021
3	Revisión de datos	02/12/2021	01/02/2022
4	Análisis estadístico	02/02/2022	01/05/2022
5	Envío de protocolo	02/04/2022	05/05/2022
6	Revisión de protocolo	06/05/2022	01/06/2022

Actividad	May o 2021	Jun 202 1	Juli o 202 1	Ago s 2021	Sep 202 1	Oct 202 1	Nov 202 1	Dic 202 1	Ener o 2022	Feb 202 2	Mar 202 2	Abri l 202 2	May 202 2	Jun 202 2
Recopilación de información														
Elaboración marco teórico														
Recolección de datos														
Revisión de datos														
Análisis estadístico														
Envío de protocolo														
Revisión de protocolo														

## RESULTADOS

De un total de 44 pacientes que ingresaron al departamento de neurología de Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en un período del 2015 al 2021, con previa aprobación del comité de ética en investigación en salud. De los cuales 44 pacientes fueron seleccionados cumpliendo los criterios de inclusión. Teniendo un total (n= 44) de pacientes, 26 (59.1%) fueron mujeres y 18 (41.9%) fueron hombres, con una mediana de edad de 24 (RIC [Rango intercuartil] 20-43), con una mediana de días de estancia intrahospitalaria de 26 (RIC 16.25-45.75) y una mediana de días de estancia en unidad de terapia intensiva de 8 (RIC 5.5-12.5). Sin ameritar internamiento en terapia intensiva. Dentro de las manifestaciones clínicas, las más frecuentes fueron parte del espectro de los trastornos del movimiento presentando ataxia (100%), mioclonías y distonía en un (86.4%), hipoventilación (81.4%), síndrome piramidal (61.4%), signos atáxicos e insomnio con una frecuencia (54.5%), resto de signos clínicos y frecuencia se reportan en la tabla 1.

Agrupándose por síndromes clínicos los más frecuentes son: Alteraciones del estado de despierto, alteraciones conductuales y catatonia. Frecuencias de los síndromes clínicos descritos en la figura 2.

En relación con los hallazgos electroencefalográficos 19 pacientes tuvieron un resultado de EEG normal (43.2%), 18 pacientes con resultado de disfunción cortical (40.9%), 7 con reporte de epileptiforme (15.9%) y sólo 1 con reporte de Delta Brush (2.3%).

El tipo de tratamiento administrado fue esteroide a base de metilprednisolona a 43 pacientes (97.7%), inmunoglobulina a 36 pacientes (86.1%), plasmaféresis a 4 pacientes (9.1%), Rituximab 16 (34.6%), Terapia electroconvulsiva en 2 pacientes (4.5%).

El tipo de hospitalización fue en piso general en 36 pacientes (81.8%) y en unidad de cuidados intensivos en 8 pacientes (18.2%).

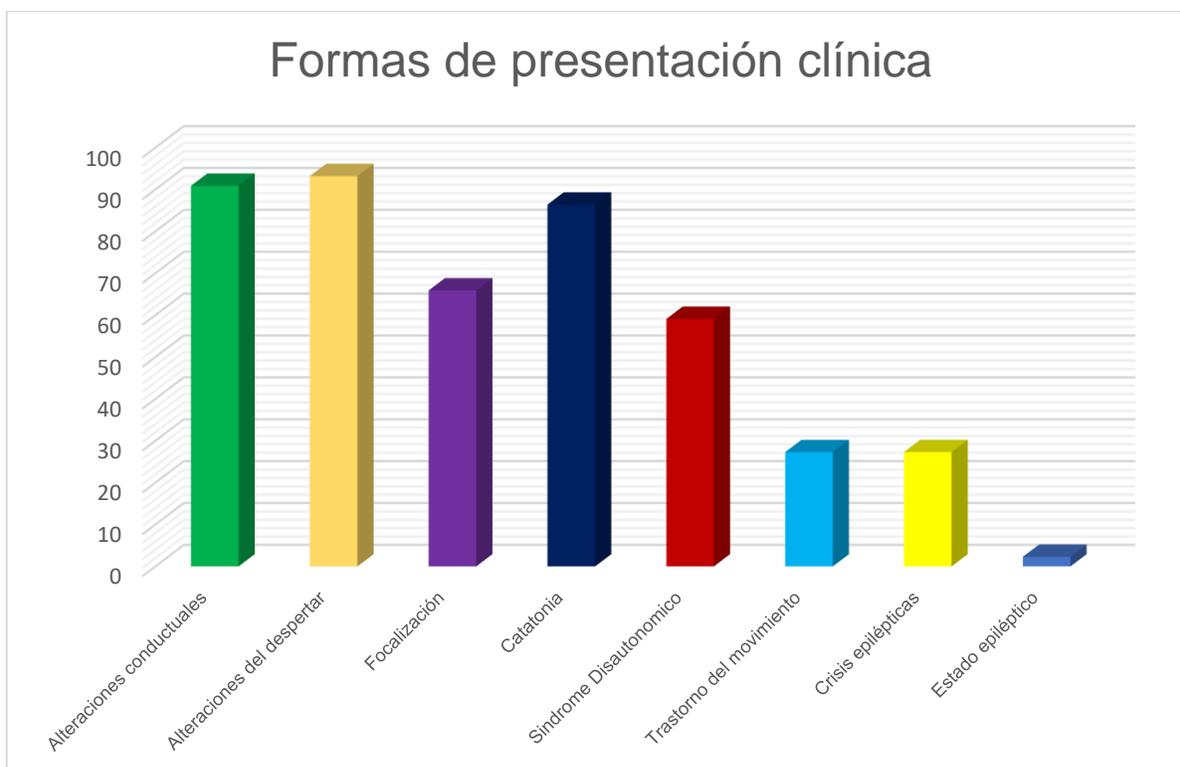
El desenlace funcional de los pacientes a los 3 meses medido por escala de Rankin modificada (mRS) fueron 3 pacientes sin discapacidad (6.8%), 6 pacientes con discapacidad leve (13.6%), 17 pacientes con discapacidad leve a moderada (38.6%), discapacidad moderada a severa en 9 pacientes (20.5%), 1 paciente confinado a cama (2.3%) y 2 con muerte (5.6%).

**Tabla 1. Características basales de los 44 pacientes incluidos en este estudio n= 44**

<b>Características basales de la población n= 44</b>		
<b>Variables</b>		
Edad <sup>ª</sup> 24 (20-43)	Psicosis	19 (43.2)
Días de estancia hospitalaria <sup>ª</sup> 26 (16.25-45.75)	Labilidad emocional	20 (45.5)
Días de estancia en UCI <sup>ª</sup> 0 (0)	Disartria	20 (45.5)
<b>Género n (%)</b>		Discinesias faciales 20 (45.5)
Femenino 26 (59.1)		Discinesias orolinguales 16 (36.4)
Masculino 18 (40.1)		Signos piramidales 27 (61.4)
<b>Clínica n (%)</b>		Reflejos atávicos 24 (54.5)
Encefalopatía 3 (6.8)		Distonia 38 (86.4)
Somnolencia 15 (34.1)		Ataxia 44 (100)
Insomnio 24 (54.5)		Mioclonia 38 (86.4)
Catatonía 17 (38.6)		Hipoventilación 36 (81.8)
Disautonomía 19 (43.2)		Crisis epilépticas 12 (27.3)
Alucinaciones 24 (54.5)		Estado epiléptico 2 (5.6)
<b>Hallazgos Electroencefalograma n (%)</b>		
Normal		19 (43.2)
Disfunción cortical		18 (40.9)
Epileptiforme		7 (15.9)
Delta brush		1 (2.3)
<b>Tratamiento n (%)</b>		
Esteroides		43 (97.7)
Inmunoglobulina		36 (86.1)
Plasmaféresis		4 (9.1)
Rituximab		16 (34.6)
Terapia electroconvulsiva		2 (4.5)
<b>Tipo de hospitalización n (%)</b>		
Hospitalización general		36 (81.8)
UCI		8 (18.2)
<b>Desenlace y pronóstico n (%)</b>		
Escala Rankin modificada		
Sin discapacidad		3 (6.8)

Discapacidad leve	6 (13.6)
Discapacidad leve a moderada	17 (38.6)
Discapacidad moderada a severa	9 (20.5)
Confinado a cama	1 (2.3)
Muerte	2 (4.5)
<b>ª Valores presentados como mediana, rango intercuantilar (25-75)</b>	

**Tabla 2. Síndromes clínicos más frecuentes.**



## DISCUSIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica descrita por primera vez en 2007 como parte de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. Es una enfermedad relativamente nueva por lo que aún se encuentra en muchos casos infradiagnóstica. La mayoría de los estudios que hablan acerca de variables sociodemográficas, clínica, tratamiento y factores pronósticos y desenlace se han llevado a cabo en países desarrollados; la mayoría de los estudios en Latinoamérica solo cuentan con muestras pequeñas o solo son reportes de casos. Esto lleva a realizar estudios en búsqueda de determinar si

ciertos factores clínicos, estudios de laboratorio o gabinete pueden predecir el riesgo de complicaciones o desenlace a largo plazo, esto con la finalidad de iniciar tratamiento de manera oportuna o utilizar más líneas de tratamiento lo pudiera impactar en el pronóstico funcional y mortalidad de los pacientes. Después de las encefalitis infecciosas, las encefalitis autoinmunes son las más frecuentes; aproximadamente un 80 a 85% de los pacientes con EA responderán favorablemente al tratamiento inmunosupresor, aunque una proporción de los pacientes evolucionan a formas clínicas más severas ameritando hospitalización a largo plazo. Los determinantes de los mecanismos relacionados con unas formas de encefalitis autoinmunes más graves no están adecuadamente esclarecidos.

En este estudio incluimos 43 pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR hospitalizados durante el período del 2015 al 2021, de los cuales se obtuvieron características clínicas, tipo de tratamiento utilizado, tipo de hospitalización, resultados de estudios de gabinete como resonancia magnética y resultados de estudios como electroencefalograma, con pronóstico funcional medido por medio de escala de Rankin modificada. En este análisis se intenta definir si es que se puede utilizar las características electroencefalográficas como predictoras de mal pronóstico a largo plazo.

Diversos estudios han reportado factores de mal pronóstico como el descrito por Huang et al. (2021) reportó que entre las variantes clínicas relacionadas con mal pronóstico y riesgo de complicaciones estaban la fiebre persistente, la disminución del estado de despierto y las crisis epilépticas generalizadas. En cuanto estudios paraclínicos no hubo diferencia en el pronóstico relacionado con los hallazgos de resonancia magnética, ni por las características de líquido cefalorraquídeo, títulos de anticuerpos en LCR, solo encontrándose relación con peor desenlace con ratios más elevados del índice de neutrófilo/linfocito al ingreso de los pacientes, no encontrando relación con el patrón electroencefalográfico.

Zhang et al (2018) en su estudio presentó que el 31.5% presenta formas clínicas mas graves, a comparación del grupo con forma clínica no grave, el grupo con forma clínica más severa presento mayor proporción de crisis epilépticas, trastornos del

movimiento, alteración del estado de despierto, alteraciones autonómicas e hipoventilación central. Por electroencefalograma presentaban con mayor frecuencia enlentecimiento generalizado y por resonancia magnética mayor cantidad de lesiones a nivel cortical.

Se ha descrito que el electroencefalograma dentro del protocolo de encefalitis autoinmune, si es que se encuentra un patrón alterado, es un método de detección sensible para el diagnóstico de esta entidad. Dentro los hallazgos por electroencefalograma, estudios como el de Nathoo (2021) y Sorensen (2018) han reportado un peor pronóstico funcional relacionado a la presencia del patrón delta brush, aunque este patrón es poco frecuente < 30%, se ha asociado a mayor número días de estancia intrahospitalaria, necesidad de internamiento en unidad de cuidados intensivos y puntaje de escala de mRS de más de 3.

Otros patrones anormales descritos son la presencia de pérdida del gradiente anteroposterior, enlentecimiento generalizado que es el que se presenta con mucha mayor frecuencia y presencia de actividad delta rítmica generalizada, aunque estos patrones se presenten en mayor porcentaje que el patrón delta brush, aún se encuentra en controversia si es que cierto tipo de patrón electroencefalográfico es determinante o tiene impacto en el desenlace funcional de los pacientes a su egreso y largo plazo.

Se realizó prueba exacta de Fisher para establecer si es que hay correlación entre el pronóstico funcional de los pacientes medido por escala de Rankin modificada a los 3 meses con el tipo de patrón electroencefalográfico determinado durante la hospitalización. Como se ha comentado previamente hay variables clínicas al ingreso y durante hospitalización que se asocian a un peor pronóstico; Con una frecuencia no despreciable los estudios de imagen como resonancia magnética y características de líquido cefalorraquídeo con nivel de células y proteínas pueden estar dentro de la normalidad (aproximadamente 40%), siendo más confiable el electroencefalograma, el cual se presenta con un patrón anormal con mayor frecuencia (hasta el 54%). En nuestra población el patrón electroencefalográfico encontrado con mayor frecuencia fue un patrón normal con un 43%, seguido de

disfunción cortical generalizada en el 40.9% patrón epileptiforme en el 7.9%, presentándose el delta brush en menos del 3%. Se agruparon los patrones en no epileptiformes (normal y disfunción cortical generalizada) y epileptiformes (patrón epileptiforme y delta brush) y se dividió desenlace funcional medido por escala de Rankin modificada en pacientes sin discapacidad significativa (puntaje de 0 a 2) y discapacidad significativa (puntaje de 3 a 6). En el análisis bivariado al compararse los pacientes con patrones electroencefalográficos no epileptiformes con discapacidad no significativa y patrones epileptiformes con discapacidad significativa no se logró establecer una relación directa entre la presencia de patrones electroencefalográficos anormales y desenlace funcional (p 0.086).

**Tabla 2. Descripción de Análisis bivariado**

Escala de Rankin modificada			
Características de electroencefalograma	Sin discapacidad significativa n (%)	Con discapacidad significativa n (%)	P*
Electroencefalograma no epileptiforme	24 (64.9)	13 (35.1)	0.086
Electroencefalograma epileptiforme	2 (28.6)	5 (71.4)	
*Chi cuadrada.			

Finalmente, con respecto a las limitaciones del estudio, consideramos que como se mencionó previamente pudieran encontrarse otras variables aparte del estudio por electroencefalograma, sobre todo las variables clínicas, antecedentes de comorbilidades o retraso en el inicio de tratamiento los cuales pudieran modificar el pronóstico funcional a largo plazo.

## CONCLUSION

Este estudio se documentó las manifestaciones clínicas más frecuentes, las alteraciones por resonancia magnética de encéfalo, el tipo de hospitalización, el tratamiento empleado y los patrones electroencefalográficos. Diversos estudios previamente han descrito los síndromes clínicos más frecuentes y factores de riesgo, pero pocos estudios han descrito si los patrones electroencefalográficos

iniciales se asocian a un peor desenlace global funcional a mediano plazo; aunque se ha reportado el patrón delta brush con mal pronóstico funcional y con mayor necesidad de internamiento en unidad de terapia intensiva y se ha descrito como patonogmónico de encefalitis autoinmune anti-NMDAR su incidencia puede variar del 0 al 30%.

Al documentar los tipos de patrones electroencefalográficos, se dividieron en patrón electroencefalográfico normal, anormal con presencia de disfunción cortical, epileptiforme y delta Brush. El pronóstico funcional a 3 meses medido por mRS se dividió en buen pronóstico (0 a 2) y mal pronóstico (3 a 6). La mayoría de los pacientes presentaron un electroencefalograma con patrón normal y anormal. En nuestro estudio no se logró encontrar una correlación entre un patrón electroencefalográfico anormal (descrito como disfunción cortical ya sea leve, moderada o severa) con un peor pronóstico funcional a 3 meses, aunque el electroencefalograma que se toma para el análisis es el inicial, habría que valorar posteriormente si es que la persistencia de anormalidad en el electroencefalograma al mes y a los 3 meses del diagnóstico de la enfermedad, se relaciona con mayor cantidad de secuelas e incapacidad, con la finalidad de detectar que pacientes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo.

Consideramos también que otros factores clínicos y relacionados con la hospitalización pudieran influir en el pronóstico de la enfermedad, se cree que este proyecto generó nuevas interrogantes, pudiendo extenderse la cantidad de pacientes que se necesitan estudiar y el control de manera más frecuente por medio de electroencefalogramas, además de realizarse medidas por medio de otro tipo de escalas funcionales, ya que el mRS solo mide pronóstico motor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Samanta D, Lui F. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. [Updated 2021 Sep 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551672/>
2. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045-1057.
3. Lopez-Chiriboga AS, Flanagan EP. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders. *Semin Neurol*. 2018;38(3):392-402
4. Van Coevorden-Hameete MH, Titulaer MJ, Schreurs MW, de Graaff E, Sillevs Smitt PA, Hoogenraad CC. Detection and Characterization of Autoantibodies to Neuronal Cell-Surface Antigens in the Central Nervous System. *Front Mol Neurosci*. 2016;9:37.
5. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010 Apr 28;30(17):5866-75.
6. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1091-8.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Tratamiento y factores pronósticos para el resultado a largo plazo en pacientes con encefalitis anti-receptor de NMDA: un estudio de cohorte observacional. *Lancet Neurol*. 2013 Feb; 12 (2): 157-65.
8. Kolls BJ, O'Keefe YA, Sahgal AK. Autoimmune Encephalitis: NMDA Receptor Encephalitis as an Example of Translational Neuroscience. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):404-413.
9. Armangué T, Moris G, Cantarín-Extremera V. Autoimmune postherpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015;85:1736–43.

10. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev.* 2017;97:839–87.
11. Van Sonderen A, DI R, Ja S. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Ann Neurol.* 2017;81:193–8.
12. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):19-23.
13. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):e244-e252.
14. Viswanathan LG, Siddappa SA, Nagappa M, Mahadevan A, Duple S, Bindu PS, Taly AB, Sinha S. Spectrum and Evolution of EEG Changes in Anti-NMDAR Encephalitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 May-Jun;24(3):396-400.
15. Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, Tardieu M. Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol.* 2010 Jun;25(6):742-5.
16. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, Kirac LB, Gundogdu G, Bebek N y col . El patrón de pincel delta no es exclusivo de NMDAR encefalitis: evaluación de dos cohortes independientes de EEG a largo plazo. *Clin EEG Neurosci* 2018; 49: 278-84
17. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012 Sep 11;79(11):1094-100.
18. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Kim TJ, Shin YW, Abdullah S, Byun JI, Sunwoo JS, Kim KT, Yang TW, Lee WJ, Moon HJ, Kim DW, Lim BC, Cho YW, Yang TH, Kim HJ, Kim YS, Koo YS, Park B, Jung KH, Kim M, Park KI, Jung KY, Chu K, Lee SK. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019 Mar;85(3):352-358.
19. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47(102604):102604.
20. Sonderen AV, Arends S, Tavy DLJ, Bastiaansen AEM, Bruijn MAAM, Schreurs MWJ, Sillevius Smitt PAE, Titulaer MJ. Predictive value of electroencephalography in

- anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct;89(10):1101-1106.
21. De Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, van Donselaar CA, Majoie MHJM, Neuteboom RF, Sillevius Smitt PAE, Thijs RD, Titulaer MJ. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):e2185-e2196.
  22. Zhang X, Wang C, Zhu W, Wang B, Liang H, Guo S. Factors Affecting the Response to First-Line Treatments in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2019;15(3):369-375.
  23. Qiu X, Zhang H, Li D, Wang J, Jiang Z, Zhou Y, Xu P, Zhang J, Feng Z, Yu C, Xu Z. Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2019 Jun 7;10:1286.
  24. Gordon-Lipkin E, Yeshokumar AK, Saylor D, Arenivas A, Probasco JC. Comparative Outcomes in Children and Adults With Anti- N-Methyl-D-Aspartate (anti-NMDA) Receptor Encephalitis. *J Child Neurol*. 2017 Oct;32(11):930-935.
  25. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav* 2015;49:280–5.
  26. Lazarewicz MT, Ehrlichman RS, Maxwell CR, Gandal MJ, Finkel LH, Siegel SJ. Ketamine modulates theta and gamma oscillations. *J Cogn Neurosci* 2010;22:1452–1464
  27. Ueda J, Kawamoto M, Hikiami R, Ishii J, Yoshimura H, Matsumoto R, et al. Serial EEG findings in anti-NMDA receptor encephalitis: correlation between clinical course and EEG. *Epileptic Disord*. 2017;19(4):465–70.
  28. Wesselingh R, Broadley J, Buzzard K, Tarlinton D, Seneviratne U, Kyndt C, Stankovich J, Sanfilippo P, Nesbitt C, D'Souza W, Macdonell R, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Electroclinical biomarkers of autoimmune encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2022
  29. Blum RA, Tomlinson AR, Jette N, Kwon CS, Easton A, Yeshokumar AK. Assessment of long-term psychosocial outcomes in anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2020;108:107088
  30. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme delta brush in anti-NMDAR encephalitis correlates with poor functional outcome and death. *Front Neurol*. 2021;12:686521.

31. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(2):289–96.
32. Thakur KT, Motta M, Asemota AO, et al. Predictors of outcome in acute encephalitis.. *Neurology* 2013;81:793–800.
33. Yildirim M, Konuskan B, Yalnizoglu D, Topaloglu H, Erol I, Anlar B. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: A series of 12 patients. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:118-123
34. Harutyunyan G, Hauer L, Dunser MW, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with autoimmune encephalitis. *Front Immunol* 2017;8:835
35. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47(102604):102604.
36. Zhang M, Li W, Zhou S, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcomes Among Chinese Children With Anti-methyl-D-aspartate Receptor (Anti-NMDAR) Encephalitis. *Front Neurol.* 2019;10:596.
37. Qiu X, Zhang H, Li D, Wang J, Jiang Z, Zhou Y, Xu P, Zhang J, Feng Z, Yu C, Xu Z. Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2019 Jun 7;10:1286.

# ANEXOS

## EXENCION DE CONSETIMIENTO INFORMADO:

### SOLICITUD EXENCION DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Ciudad de México, 28 Abril de 2022

Apreciable Comité de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, **la investigación titulada Correlación de patrones electroencefalográficos con el pronóstico funcional en pacientes con encefalitis autoinmune anti-receptor de NMDA.**

De acuerdo con el artículo 23 de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, considera que, tratándose de investigaciones sin riesgo, se podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en sujetos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti receptor de NMDA los cuales estuvieron hospitalizados en nuestra unidad de Enero del 2015 a Julio del 2021, y que los datos que se analizarán son aquellos obtenidos dentro de los procedimientos estándar del Servicio de Neurología y que dichos procedimientos (evaluación neurológica clínica, revisión de expediente y de estudios de gabinete y de laboratorios) no son de ninguna manera invasivos, y que la información actual solamente se encuentra en los expedientes y que dichos pacientes algunos ya no se encuentra en seguimiento en nuestra Unidad, se solicita una exención del consentimiento informado. Agradeciendo la atención prestada.

ATENTAMENTE

Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez

Médico Adscrito al Servicio de Neurología del H.E. C.M.N. Siglo XXI del IMSS

**Carta de no inconveniente**

**Ciudad de México, a 05 de Mayo de 2022**

**Dra. Leticia Bonifaz Alfonso**

**Titular de la Coordinación de Investigación en Salud.**

Por medio de la presente no tengo inconveniente para que se realice en la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN SXXI el protocolo cuyo título es:

“Correlación de patrones electroencefalográficos con el pronóstico funcional en pacientes con encefalitis autoinmune anti-receptor de NMDA”

Investigador(a) responsable: Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez

Adscripción: Médico adscrito del servicio de neurología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del CMN SXXI.

Atentamente

Dr. Carlos F. Cuevas García

Director General

UMAЕ Hospital de Especialidades, Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Ccp

Dr. José Luis Martínez Ordaz

Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HE CMN SXXI, IMSS

## Hoja de recolección de datos

<b>Datos generales</b>	
<b>Nombre del paciente</b>	
<b>Género</b>	Hombre____ Mujer_____
<b>Edad</b>	
<b>Antecedentes patológicos de importancia</b>	
<b>Anticuerpos anti NMDAR presentes</b>	Si_____ No_____
<b>Fecha diagnóstica</b>	
<b>Clínica</b>	
	<b>Presente</b>
<b>Encefalopatía</b>	Si_____ No_____
<b>Insomnio</b>	Si_____ No_____
<b>Alucinaciones</b>	Si_____ No_____
<b>Psicosis</b>	Si_____ No_____
<b>Labilidad emocional</b>	Si_____ No_____
<b>Disartria</b>	Si_____ No_____
<b>Muecas faciales</b>	Si_____ No_____
<b>Discinesias orolinguales</b>	Si_____ No_____
<b>Estereotipias</b>	Si_____ No_____
<b>Signos piramidales</b>	Si_____ No_____
<b>Signos atáxicos</b>	Si_____ No_____
<b>Trastornos del movimiento</b>	Si_____ No_____
<b>Mioclónías</b>	Si_____ No_____
<b>Ataxia</b>	Si_____ No_____
<b>Catatonía</b>	Si_____ No_____
<b>Disautonomías</b>	Si_____ No_____
<b>Crisis epilépticas</b>	Si_____ No_____

<b>Estado epiléptico</b>	Si _____ No _____
<b>Paraclínicos</b>	
<b>Electroencefalograma</b>	Normal _____ Anormal no epiléptico _____ Epiléptico _____
<b>Características de electroencefalograma</b>	
<b>Resonancia magnética</b>	Normal _____ Anormal _____
<b>Características de resonancia magnética</b>	
<b>Tratamiento</b>	
<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>1ª línea</b> Metilprednisolona _____ Inmunoglobulina _____ Plasmaféresis _____ <b>2ª línea</b> Rituximab _____
<b>Tipo de hospitalización</b>	
<b>Estancia en UCI</b>	Si _____ No _____
<b>Número de días de estancia en UCI</b>	
<b>Días de estancia hospitalaria totales</b>	
<b>Pronóstico</b>	
<b>Muerte durante hospitalización</b>	Si _____ No _____
<b>mRS modificado</b>	0: Sin síntomas _____ 1: Sin incapacidad significativa (a pesar de síntomas realizar actividades cotidianas) _____

	<p>2: Incapacidad leve (Incapaz de realizar actividades previas, pero capaz de hacer algunas actividades sin asistencia).</p> <hr/> <p>3: Incapacidad moderada: Requiere ayuda pero capaz de caminar sin ayuda</p> <hr/> <p>4: Incapacidad Moderadamente severa (Incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de realizar sus necesidades corporales sin ayuda).</p> <hr/> <p>5: Incapacidad Severa (Confinado a cama, incontinente y requiere cuidado constante de enfermería)</p> <hr/> <p>6: Defunción</p> <hr/>
--	---