



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS EN
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y PATRONES
ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN PACIENTES CON
ENCEFALITIS ANTI-NMDA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ANDREA GONZÁLEZ PETLACALCO

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Dedicatorias

A mi madre, Lidia pilar fundamental de nuestra familia, me dio la mejor y más preciada herencia: nuestro estudio.

A mis hermanos Octa y Cesar por estar conmigo y apoyarme siempre, son el mejor equipo al que pertenezco.

A Eduardo, mi compañero de vida, por el camino que hemos recorrido juntos.

A mi familia y amigos que siempre me apoyan.

A mis compañeros y maestros de quienes nunca dejaré de aprender.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

“Viele kleine Leute die in vielen kleinen Orten, viele kleine Dinge tun, können das Gesicht der Welt verändern”

CONTENIDO	
Resumen	5
Introducción	6
Marco Teórico	6
Receptores NMDA	6
Estructura	6
Activación	9
Desordenes neurodegenerativos.....	10
Desordenes Psiquiátricos.....	10
Marco Conceptual	12
Epidemiología	15
Cuadro clínico.....	15
Criterios diagnósticos de la encefalitis autoinmune	19
RMN	19
LCR	20
EEG.....	20
Tratamiento.....	22
Evolución	25
Planteamiento del problema	28
Justificación	29
Hipótesis	30
Objetivos.....	30
Objetivos secundarios.....	30
Material y métodos.....	31
Criterios de selección	32
Tamaño de muestra	33
Operacionalización de variables de estudio.....	34
Plan de análisis estadístico	36
Consideraciones éticas	37
Recursos	38
Metodología operacional	39
Cronograma de actividades.....	40
Resultados del proyecto	41
Discusión	54
Conclusiones generales	56
Anexos.....	57
Referencias bibliográficas.....	59

Resumen

La Encefalitis Autoinmune Anti-N-Metil-D-Aspartato es un síndrome neuropsiquiátrico que se describió originalmente en 2005 en cuatro mujeres con teratomas ováricos, que presentaban convulsiones, trastornos psiquiátricos agudos, déficits cognitivos, disminución del sensorio, inestabilidad autonómica e hipoventilación. Estos pacientes a menudo tenían anomalías inflamatorias del líquido cefalorraquídeo y el síndrome neurológico mejoró después de la resección del tumor, la inmunoterapia o ambos (Vitaliani R, 2005).

Es importante la identificación clínica de este síndrome por dos razones: la presentación subaguda de los síntomas que a menudo conduce a un diagnóstico inicial de psicosis aguda, simulación o abuso de drogas y a pesar de la gravedad de los síntomas los pacientes generalmente se recuperan.

Objetivos: Determinar características citoquímicas tempranas del líquido cefalorraquídeo y los patrones electroencefalográficos en pacientes con encefalitis anti-NMDA en el periodo 2015 al 2018.

Material y método: Estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se realizó revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en el área de Neurología Pediátrica de enero 2015 a abril 2018. Se incluyeron 10 pacientes con reporte positivo para anticuerpos Anti NMDA (NR1 y NR2) en líquido cefalorraquídeo.

Resultados: Los pacientes (n=10) con Encefalitis Anti NMDA reportaron un aumento de la concentración de proteínas, así como de leucocitos y mononucleares; con respecto a las referencias (promedio): 15 – 45, < 5, hasta 1 mm³, respectivamente. Siendo los valores promedio encontrados: proteínas: 67.9 ± 23.24; leucocitos: 52.8 ± 22.22 y 37.1 ± 13.82, se muestran valores promedio más-menos el error estándar.

Conclusiones: Con los datos citoquímicos encontrados en los pacientes diagnosticados con Encefalitis Anti-NMDA se pueden proponer como parámetro diagnóstico para dicha patología.

Palabras clave: Encefalitis Anti NMDA, líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, patrón extreme delta.

Introducción

Marco Teórico

Receptores NMDA

El receptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDAR) es un canal iónico activado por glutamato que juega un papel crítico en funciones fisiológicas y fisiopatológicas en el sistema nervioso central (SNC). A lo largo de los años se han realizado diferentes estudios de biología molecular que han permitido revelar la diversidad molecular de las subunidades que componen a estos receptores además de las bases estructurales y la función de los NMDAR.

Estructura

Los receptores NMDA se componen por subunidades provenientes de 3 genes diferentes denominadas GluN1-3. La subunidad GluN1 está codificada por un gen único, sin embargo, el transcrito puede formar al menos ocho isoformas a través de splicing alternativo. Mientras que las subunidades N2 y N3 están codificadas por cuatro genes (GluN2A-D) y dos genes (GluN3A-B) respectivamente.

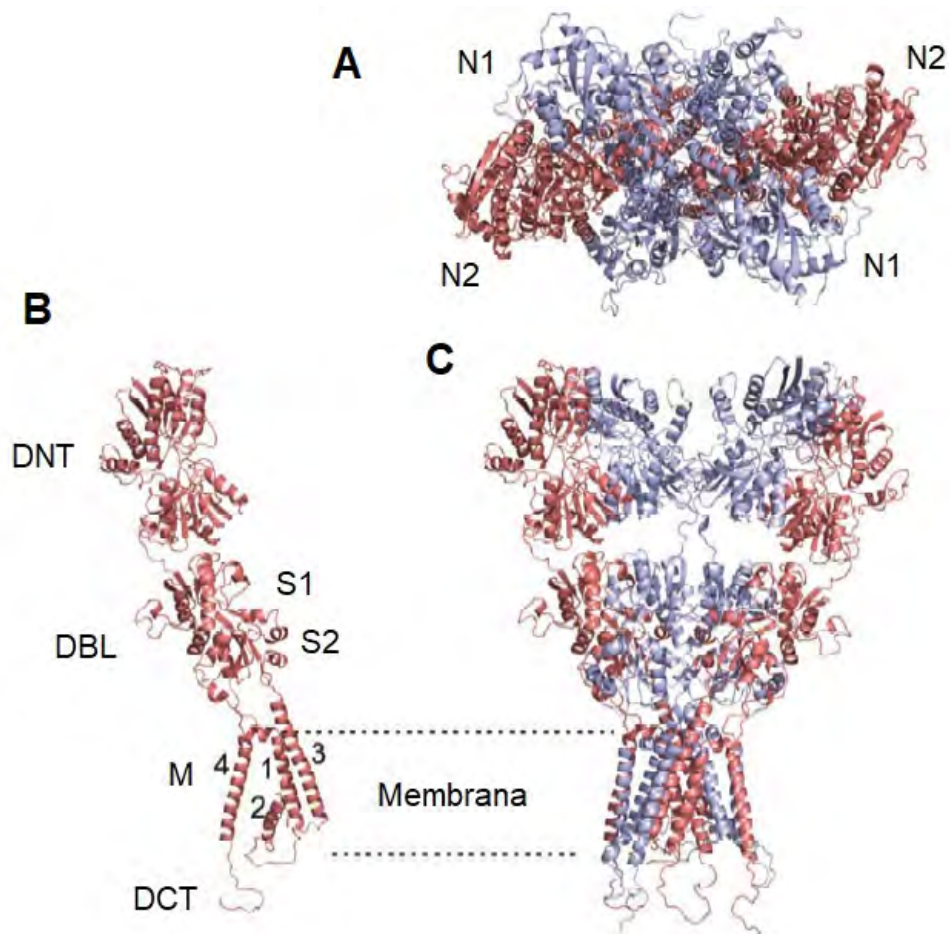
Los receptores NMDA funcionales son heterotetrámeros y están formados obligatoriamente por dos subunidades GluN1 en combinación con dos GluN2 y/o GluN3, aunque existen casos de canales homoméricos, los homómeros N2 no generan receptores funcionales por lo que solo se les considera como moduladores, mientras que los homómeros N1 dan como resultado canales, lo cuales aunque son activados por glutamato o NMDA en presencia de glicina producen corrientes de muy baja amplitud comparadas con los receptores heteroméricos N1-N2 (Lynch D.R, 2001).

Los canales conformados por dos dímeros N1-N2 poseen dos sitios de unión para glicina y dos para glutamato, esto debido que cada subunidad N1 presenta un sitio de unión a glicina y cada subunidad N2 tiene un sitio de unión a glutamato (Schorge S., 2003). Además de los sitios de unión para glicina y glutamato presentes en estos dímeros, la región extracelular de la subunidad N2 presenta sitios de unión para ligandos endógenos tales como las poliaminas, sitio de redox para protones y un sitio de unión a zinc, el cual puede ejercer un efecto regulador en la actividad del NMDAR, incrementando o disminuyendo el flujo de calcio a través del canal en condiciones fisiológicas y/o patológicas. En cuanto a la subunidad N3, se han demostrado la existencia de dos

variantes, la subunidad N3A está expresada en todo el sistema nervioso central (SNC), mientras que la expresión de la subunidad N3B se restringe únicamente a las neuronas motoras. Las subunidades N3 se consideran reguladoras, pues su presencia disminuye las corrientes generadas por los heterómeros N1-N2 (Das S., 1998). Se ha reportado que la co-expresión de N1-N3 genera receptores de glicina excitadores, los cuales son insensibles al glutamato, al bloqueo por magnesio y al NMDA, por lo que se ha sugerido que este tipo de heterómeros podrían jugar un papel importante en las llamadas sinapsis silenciosas de NMDA (Chatterton, 2002).

Todas las subunidades tienen un alto nivel de homología y similitud estructural con una organización de dominios conservada, la cual consiste en un dominio amino-terminal extracelular (DNT) unido al dominio extracelular de unión a ligando (DBL) el cual a su vez se conecta con un dominio transmembrana, formado por cuatro segmentos hidrofóbicos (M1-M4) de los cuales el M2 ingresa parcialmente a la membrana conformando el canal iónico y finalmente un dominio carboxilo terminal en la porción intracelular. Cada uno de estos dominios tienen sitios de unión y determinantes estructurales que son responsables por la acción de ligandos moduladores endógenos y exógenos. El dominio carboxilo intracelular (DCT) se une a proteínas intracelulares tales como la calmodulina, proteína cinasa dependiente de calmodulina II (CamKII) y PSD-95, además de estar sujeto a modificaciones post-translacionales que pueden alterar la función del receptor (Traynelis, 2010), por su parte el DNT controla importantes propiedades farmacológicas y funcionales del canal, por ejemplo la probabilidad de apertura, desensibilización y concentración efectiva 50 (CE50) de los agonistas y varía entre las cuatro subunidades GluN2 (Yuan, 2009).

El dominio de unión a ligando en los NMDAR está conformado por dos estructuras extracelulares de aminoácidos denominadas S1 y S2. S1 se localiza en la porción extracelular del amino terminal, cerca de M1, mientras que S2 se encuentra ubicado en el lado extracelular entre los segmentos M3 y M4. Se ha propuesto que estructuras del dominio DBL, presentan una conformación tipo “concha de almeja” (Hansen, 2013).



Modelo del receptor tetramérico N1-N2. A) Vista superior que muestra a las subunidades N1 en gris y a la N2 en rojo, se puede observar el arreglo heterodimérico de las subunidades. B. Organización de los dominios de una sola subunidad del receptor NMDA, se observa el dominio amino—terminal extracelular (DNT) y el dominio de unión a ligando (DLB) compuesto por las estructuras S1 y S2. También se observan los segmentos transmembrana (M) del 1 al 4, así como el dominio carboxilo intracelular (DCT). C. Estructura del canal tetramérico NMDA formado por dímeros de subunidades N1-N2. Modificado de Vyklícky et al., 2014.

Activación

El canal NMDA tiene propiedades únicas, pues para su activación requiere la unión de dos ligandos (el agonista glutamato se une a la subunidad N2 y el co-agonista glicina se une a la subunidad N1) y la liberación del bloqueo extracelular de Mg^{2+} en el poro del canal. Durante el potencial de membrana en reposo (-70 mV) el receptor NMDA es bloqueado por la concentración extracelular fisiológica de Mg^{2+} , este ion se une al poro del canal bloqueándolo en su totalidad, pero cambios en el potencial de membrana durante la despolarización se reduce la afinidad del sitio de unión a Mg^{2+} y se elimina el bloqueo, por lo que se ha clasificado al receptor NMDA como un canal iónico dependiente de voltaje y activado por ligando. La activación del NMDAR permite el paso de Ca^{2+} lo cual produce una transducción de señales intracelulares en las neuronas, es importante remarcar que un bajo nivel de la entrada de Ca^{2+} en las neuronas es necesario para su supervivencia, mientras que la entrada excesiva de Ca^{2+} puede activar a proteasas dependientes de Ca^{2+} y lipasas, así como despolarizar las membranas mitocondriales y activar la cascada de caspasas, lo cual puede inducir daño neuronal y apoptosis (Vyklícky, 2014).

La unión del agonista al receptor y la activación del canal involucran tres pasos secuenciales:

- 1) Unión del agonista y co-agonista a sus respectivos sitios
- 2) Cambio conformacional del dominio DBL
- 3) Cambio conformacional del poro del canal, para permitir su apertura.

Papel en procesos fisiológicos

Como se ha mencionado previamente las diferentes subunidades de NMDAR se expresan en SNC y se ha reportado que estos receptores interactúan espacialmente con canales dependientes de voltaje en espinas y/o dendritas para formar la señal sináptica (Bloodgood, 2008) . Aunque la composición de los NMDAR a nivel sináptico varía dependiendo del área cerebral se sabe que la mayoría de las sinapsis corticales maduras expresan a la subunidad N2A, mientras que los receptores que contiene a la subunidad N2B se encuentran generalmente a nivel extra-sináptico. Evidencias farmacológicas sugieren que los receptores extra-sinápticos pueden participar en el proceso de depresión a largo plazo, mientras que los receptores sinápticos que contienen a la subunidad N2A pueden inducir la potenciación a largo plazo, estos dos mecanismos han sido

ampliamente relacionados con procesos como la memoria y el aprendizaje (Liu L., 2004) (Massey P. V., 2004).

Papel en procesos fisiopatológicos

Los NMDAR se han asociado con diferentes procesos patológicos, tales como la muerte neuronal inducida por la excesiva liberación de glutamato y la sobre activación de los receptores NMDA, este fenómeno se ha relacionado con diversos estados patológicos tales como epilepsia, hipoxia/isquemia y trauma, además de enfermedades neurodegenerativas y desordenes psiquiátricos (Nishizawa, 2001); (Mattson, 2000) (Martin, 1998).

Desordenes neurodegenerativos

La sobreactivación de los NMDAR inducen un flujo excesivo de Ca^{2+} y una activación aberrante de lipasas y proteasas dependientes de Ca^{2+} , esa sobreactivación se relaciona con los pasos finales que llevan a la muerte neuronal después de un proceso isquémico, así como en desordenes neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (Choi, 1988) (Zhou Q., 2013). Modelos animales de ratones *Knock out* para la subunidad N2A presentan una reducción en el volumen de las áreas dañadas después de un proceso de isquemia cerebral focal y bloqueadores específicos para la subunidad N1 tienen un efecto protector en un modelo isquémico de rata (Morikawa E, 1998) (During M.J., 2000). Cabe mencionar que estudios de Alzheimer en humanos se ha usado a la memantina, un bloqueador de baja afinidad para los NMDAR como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (Lipton , 2004) (Mota S. I., 2014).

Desordenes Psiquiátricos

La esquizofrenia es una enfermedad caracterizada por síntomas positivos, negativos y disfunción cognitiva y se ha considerado como una enfermedad de estado hiperdopaminérgico, pese a ello los fármacos dirigidos al sistema dopaminérgico únicamente son efectivos para el tratamiento de los síntomas positivos, por lo cual surgió la hipótesis de hipofunción de los receptores NMDA, la cual hasta ahora se sustenta por una serie de resultados, entre los cuales podemos mencionar:

- 1) Antagonistas de los NMDAR tales como ketamina inducen síntomas parecidos a la esquizofrenia en humanos (Coyle , 2006).

- 2) Los ratones que presentan niveles reducidos en la expresión de las subunidades N1, así como ratones *knock out* para la subunidad N2A muestran fenotipos parecidos a los expresados en la esquizofrenia (Mohn A. R., 1999) (Miyamoto Y., 2001).

La hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA en la esquizofrenia lleva a la idea de que la potenciación de estos puede tener beneficios terapéuticos, por lo cual se han realizado tratamientos con co-agonistas de los NMDAR tales como glicina y serina, además de agonistas parciales como la D-cicloserina, estos tratamientos han mostrado una eficacia significativa en pacientes esquizofrénicos (Heresco-Levy U., 2004) (Tsai G. E., 2010).

La encefalitis es un trastorno inflamatorio severo, con diversas causas como desencadenante y con un diagnóstico diferencial complejo. Los criterios existentes para encefalitis autoinmune dependen de las pruebas de anticuerpos (LCR)

Los casos de encefalitis autoinmune actualmente se consideran a la par de las encefalitis infecciosas según la clínica de encefalitis de California.

Marco Conceptual

Citadas anteriormente como entidades poco frecuentes, la literatura actual muestra que los factores autoinmunes pueden explicar la mayoría de las encefalitis de causa no viral. Los antígenos que se identifican con frecuencia en tales casos incluyen el receptor N-metil D-aspartato (NMDAR), el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el receptor B del ácido γ -aminobutírico (receptor GABAB), proteínas que se asocian con el canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC), entre otras (Cyril AC, 2015). La encefalitis aguda es un trastorno neurológico debilitante que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva, generalmente en menos de 6 semanas causada por una inflamación en el cerebro. En los últimos 10 años se ha identificado un número creciente de casos de encefalitis no infecciosa, principalmente autoinmune (Olivieri G, 2016).

En la encefalitis por anticuerpos de superficie neuronal se diferencian de la encefalitis por anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales intracelulares por un mecanismo etiopatogénico diferente, una menor asociación con síndromes paraneoplásicos, una mejor respuesta a la inmunoterapia y una mayor incidencia en la población pediátrica. En los niños, por el contrario de los adultos, una causa paraneoplásica es menos probable y el papel de la fiebre o las infecciones intercurrentes para desencadenar del proceso autoinmune es menos claro (Olivieri G, 2016). La presentación pediátrica se ha descrito como más "neurológica" que la presentación más psiquiátrica en adultos (Byrne, 2015). La encefalitis por receptores de glutamato-N-metil-D-aspartato es la forma más frecuente de encefalitis por anticuerpos de superficie neuronal en niños (Davies E, 2012).

La patogénesis incluye predominantemente la respuesta inmune humoral, mientras que la activación de la respuesta inmune celular puede coexistir en una proporción variable, de acuerdo con las diferentes formas. Los antígenos diana incluyen proteínas con diversos roles en la función neuronal, que van desde la transmisión sináptica y la plasticidad hasta la agrupación y modulación de canales de iones, y que incluyen también la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) cuando se exponen en la superficie celular durante la exocitosis (Dalmau J. G., 2008).

Estos estudios mostraron intenso marcaje inmunológico en la membrana celular por los anticuerpos de los pacientes, pero no por la IgG normal o anticuerpos contra antígenos intracelulares. Los títulos iniciales de anticuerpos séricos fueron de 1 a 1.000 como media

y posterior de la mejoría neurológica se obtuvo control de seguimiento, en el cual no se detectó reactividad de anticuerpos en ninguno de los pacientes. Estas formas recientemente identificadas podrían estar asociadas con anticuerpos contra la superficie celular neuronal o proteínas sinápticas y puede desarrollarse con síntomas centrales que se asemejan a encefalitis infecciosa, y también con manifestaciones neurológicas y psiquiátricas sin fiebre o pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (Olivieri G, 2016).

Los receptores N-metil-D-Aspartato son canales dependientes de voltaje para cationes no selectivos. Son heteros tetrámeros de las subunidades NR1 y NR2 ligados a glutamato. La subunidad NR1 se une a glicina, mientras la subunidad NR2 se une a glutamato. Los anticuerpos contra NR1-NR2 se demostraron en pacientes con encefalitis anti-N-metil-D-aspartato. La subunidad NR1 se expresa ampliamente y parece ser el objetivo antígeno de estos anticuerpos (Gabilondo I, 2011).

La hiperactividad de los receptores NMDA causa citotoxicidad, el cual es un mecanismo subyacente propuesto para epilepsia, demencia y accidentes cerebrovasculares. Los estudios sugirieron que los epítomos diana se localizaron en regiones extracelulares de los receptores NMDA en las subunidades NR1 y NR2. Sin embargo, la interrupción selectiva de los receptores que contienen NR2, que se expresan predominantemente en el cerebro anterior y el hipocampo, no explicaría los déficits de los pacientes. En el cerebro de pacientes con encefalitis aguda anti-NMDA se encontraron infiltrados de linfocitos y células plasmáticas en espacios perivasculares, intersticiales y de Virchow-Robin, proporcionando una explicación para la síntesis intratecal de anticuerpos (Hansen H, 2013).

Estos estudios muestran que los anticuerpos de pacientes con encefalitis anti-NMDA conducen a la pérdida rápida y reversible del N-Metil-D-Aspartato de superficie por el encapsulamiento e internalización mediados por anticuerpos, lo que implica además que la pérdida sináptica de este subtipo de receptores de glutamato y elimina la función sináptica mediada por NMDAR, lo que da como resultado los síntomas de los pacientes (Dalmau, Lancaster E., & et al., 2011). El bloqueo de N-Metil-D-Aspartato interrumpe el control de los centros respiratorios del tallo cerebral por regiones cerebrales superiores y la percepción del dolor (Wu LJ, 2009).

Se postula que una disminución de receptores NMDA mediada por anticuerpos inactiva predominantemente las neuronas GABA érgicas y conduce a la mayoría de las características clínicas del trastorno.

La complejidad de algunos movimientos anormales podría explicarse por la desinhibición de un generador central de patrones cerebrales. Algunos de los movimientos anormales que se manifiestan como secuencias aprendidas de movimientos (p. Ej. los movimientos de piano o de baile) son probablemente causados por la disfunción de los núcleos de la base (Dalmau J., 2011).

Alrededor del 70% de los pacientes tienen síntomas prodrómicos que consisten en cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea o síntomas del tracto respiratorio superior. En pocos días, generalmente menos de 2 semanas, se desarrollan síntomas psiquiátricos: ansiedad, insomnio, miedo, delirios, hiperreligiosidad, manía y paranoia; el aislamiento social y el comportamiento estereotípico se observa en algunas ocasiones. La pérdida de memoria a corto plazo es común, pero se subestima debido a que los síntomas psiquiátricos y los problemas del habla a menudo interfieren con la evaluación de la memoria (Dalmau J, 2011).

No se sabe si los síntomas prodrómicos forman parte de una activación inmunitaria temprana o resultan de una infección no específica que facilita el cruce de la barrera hematoencefálica por la respuesta inmune (Huerta PT, 2006) (Kowal C, 2004).

El "deterioro neurológico" en la infancia presenta una gran preocupación para la familia y un reto diagnóstico para el clínico. La presencia de una infección concurrente o precedente, así como encefalopatía clínica con déficit neurológico focal aumenta la posibilidad de un proceso inmune que afecte el encéfalo, entre una gran variedad de diagnósticos diferenciales de encefalopatía en la infancia (Olivieri G, 2016).

Epidemiología

Actualmente, esta enfermedad es considerada la encefalopatía mediada por anticuerpos contra antígenos de superficie más frecuente y la segunda causa de encefalopatía autoinmune, después de la encefalomiелitis aguda diseminada. Se ha demostrado una mayor prevalencia en pacientes no caucásicos, lo cual sugiere una susceptibilidad determinada por complejo de histocompatibilidad (Mishra N, 2014).

Ha sido diagnosticada hasta la fecha en más de 1,000 pacientes, siendo el 35 % niños (Shaw, 2018).

En un estudio prospectivo de vigilancia realizado en Reino Unido en el periodo de noviembre 2010 hasta diciembre de 2011 arroja una estimación de la incidencia, basada en una población pediátrica de 12 millones de 0,85 por millón de niños por año. Un 74% de los pacientes son mujeres con una edad media de 8 años, la presentación de los pacientes masculinos fue con edad media de 11 años (Wright S, 2015).

Cuadro clínico

En la presentación un niño con síntomas inesperados como convulsiones, cambios súbitos de conducta y trastornos del movimiento, deben descartarse causas infecciosas y traumas, así como factores tóxicos, metabólicos y neoplásicos (Olivieri G, 2016).

Otro problema importante que se debe excluir es un historial previo de enfermedad del sistema nervioso central. Una vez que se han descartado todas entidades siempre se debe tener en cuenta la etiología autoinmune (Hacohen, 2012).

Típicamente se trata de un inicio agudo / subagudo (periodo menor de 12 semanas) y ocurre simultáneamente o después de un evento estresante, como puede ser infecciones, fiebre o cefalea (Olivieri G, 2016). Un 65% fueron diagnosticados dentro primeras 8 semanas desde el inicio de los síntomas (Wright S, 2015).

Los trastornos conductuales y del sueño, la confusión y la alteración de la memoria a corto plazo a menudo están presentes, sin embargo, las crisis epilépticas son generalmente el primer signo en la población pediátrica, generalmente consisten en epilepsia de tipo focal que surgen en el lóbulo temporal y con menor frecuencia, se trata

de epilepsia generalizada. La sospecha de etiología autoinmune en algunas formas de epilepsias sugiere que la identificación temprana de autoanticuerpos específicos y el tratamiento posterior con inmunoterapia podría llevar a una reducción de la frecuencia de los eventos convulsivos y puede mejorar el pronóstico (Olivieri G, 2016).

Se observó una tendencia similar en cuanto a la presentación de síntomas de pacientes mayores y menores de 12 años: aquellos mayores de 12 años presentan con mayor frecuencia síntomas psiquiátricos (45% contra 33%). Posteriormente, durante el primer mes de la enfermedad, todos los pacientes desarrollaron movimientos anormales, síntomas psiquiátricos y alteración del lenguaje (Armangue T, 2013).

Durante el curso de la enfermedad, se observaron crisis epilépticas y trastornos de movimiento de inicio en el 66% de los pacientes, la alteración de sueño (hipersomnia) se presentó en un 52% y disautonomías en un 39% de los casos, predominantemente taquicardia, hipertermia e hipertensión, y en menor frecuencia hipersalivación, bradicardia, hipotensión, incontinencia urinaria y disfunción eréctil. Las características psiquiátricas se reportaron con mayor frecuencia en pacientes del género masculino (Wright S, 2015), (Florance NR, 2009) (Dalmau J, 2011).

Se pensó que dos pacientes del género femenino de 16 y 17 años tenían miocardiopatía Takotsubo debido a hipertensión (Dalmau J, 2011).

Pueden aparecer formas leves o incompletas del trastorno en el que los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos predominantemente o aparentemente aislados, convulsiones o únicamente distonías (Rubio-Agustí I., 2011).

Algunas de estas formas representan un sesgo de referencia, 5 de 6 pacientes con epilepsia de reciente aparición también tenían otros síntomas neurológicos o psiquiátricos; síndromes mono-sintomáticos puros son poco frecuentes y surgen en menos del 5% de los pacientes. El escenario más común es el de los pacientes con un síntoma predominante y manifestaciones más leves de otros elementos del síndrome, o aquellos que más tarde desarrollan otros síntomas (Dalmau J, 2011).

Algunas conductas son hipersexualidad y violencia: patear y morder a cuidadores y padres. Debido a la ansiedad y el insomnio, algunos niños necesitan sedación intensa (Dalmau J, 2011).

Las crisis epilépticas se desarrollan en etapas tempranas de la enfermedad, sobre todo en la población pediátrica, sin embargo, la superposición de movimientos anormales y dichas crisis puede conducir a un sub-reconocimiento de estas últimas o realizar escalamiento innecesario de fármacos antiepilépticos para las discinesias que se interpretan como convulsiones.

En general, la frecuencia y la intensidad disminuyen a medida que la enfermedad evoluciona, aunque pueden resurgir en cualquier momento durante la enfermedad a medida que la enfermedad evoluciona, aunque pueden resurgir en cualquier momento durante la enfermedad (Bayreuther, 2009).

Las encefalitis autoinmunes que presenta crisis convulsivas y estado epiléptico se pueden dividir en encefalitis límbica y difusa, y su etiología puede ser paraneoplásica o no paraneoplásica (Davis R., 2013).

Existe un reporte de caso en la literatura donde la paciente cursó con estado epiléptico no convulsivo refractario a inmunoterapia, únicamente pudo resolverse con ooforectomía. El estado epiléptico no convulsivo prolongado tiene un mal pronóstico, con una tasa de mortalidad del 56% (Drislane FW, 2009) (Johnson N, 2010).

Los trastornos de movimiento se presentaron en un 84% de los pacientes, de los cuales el 45% se trató de discinesias orolinguales, un 32% de coreoatetosis y un 29% de posturas distónicas, aumento de tono, así como movimientos complejos y estereotipados a nivel de extremidades, abdomen y pelvis (Florance NR, 2009).

En un estudio realizado en Children's Hospital of Philadelphia durante un periodo de 8 meses se identificó que en cuatro pacientes el primer síntoma no fue psiquiátrico: dos tenían distonías, uno tenía discinesia y uno presentaba disminución del habla. La mayoría de los pacientes se volvían cada vez más ansiosos o agitados, a veces combativos y paranoicos, con risas o llanto inapropiados y reducción progresiva del habla. Las alucinaciones visuales o auditivas fueron comunes. Al momento del ingreso, 17 pacientes tenían problemas graves del habla como mutismo, balbuceo o perseverancia (Florance NR, 2009)

Los hallazgos clínicos, neurofisiológicos y neurorradiológicos longitudinales facilitan la vía de diagnóstico y, a menudo, proporcionan información sugestiva de variantes de encefalitis por anticuerpos de superficie neuronal. Las diferentes formas de encefalitis por

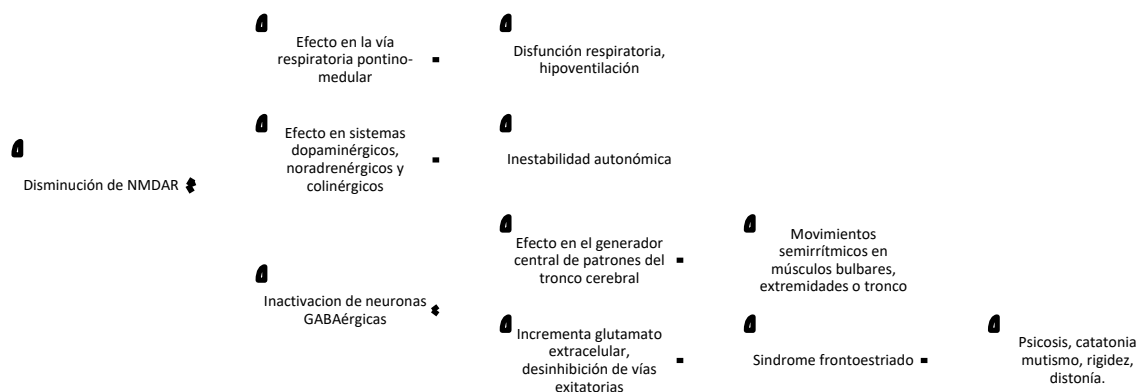
anticuerpos de superficie neuronal en el paciente pediátrico comparten una superposición de signos y síntomas clínicos (Wright S, 2015).

Por lo general, sigue una etapa más aguda, la cual se encuentra caracterizada por disminución de la conciencia, estado epiléptico refractario y deterioro progresivo que culmina en estado de coma, este último puede durar desde días hasta semanas (Mohammad S. S, 2016).

Hasta un 42% de los pacientes se requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos con un tiempo medio de soporte ventilatorio de 8 semanas, así como sedación, la cual podría ocultar fácilmente los síntomas asociados durante esta etapa (Wright S, 2015) (Dalmau J. G., 2008).

Las causas paraneoplásicas son menos probables en niños, por lo que la búsqueda de anticuerpos onco neurales: Hu, Ma2, CV2 / CRMP5, Ri, anfifisina, puede no ser necesaria en primera instancia, al menos que el paciente de mayores datos clínicos de tipo oncológico. Debido a la baja prevalencia de malignidad asociada a encefalitis por anticuerpos de superficie neuronal en el paciente pediátrico, muchos autores consideran que la vigilancia tumoral no es estricta, con la única excepción relacionada con la encefalitis NMDA (Olivieri G, 2016).

La persistencia de anticuerpos en el período interictal se atribuye a factores sistémicos desconocidos que desencadenan la respuesta inmune, pero a niveles insuficientes para causar un evento clínico (Cyril AC, 2015).



Correlaciones clínicas de la disminución medida por anticuerpos de NMDAR

Criterios diagnósticos de la encefalitis autoinmune

1. Evolución sub-aguda (progresión menor de 3 meses) de déficit de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.
2. Uno de los siguientes:
 - Hallazgos de focalidad recientes.
 - Convulsiones no explicadas por un desorden epiléptico previo.
 - Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (leucocitosis en más de 5 cel por mm³).
 - Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis.
3. Exclusión de otras causas alternativas (Graus F, 2015).

RMN

Existen reportes donde las imágenes por resonancia magnética fueron normales en un 65%, los cambios de intensidad a nivel cortical y áreas subcorticales se observaron en 23% (Wright S, 2015).

Los hallazgos descritos se tratan de hiperintensidades en las secuencias de T2 / FLAIR principalmente a nivel de los lóbulos temporales que afectan al hipocampo y / o áreas prefrontales, así como en el giro del cíngulo (Olivieri G, 2016).

Un estudio realizado en 100 pacientes se encontraron alteraciones en neuroimagen en un 55% de dicha población, siendo predominante a nivel de lóbulos temporales mediales en un 22% seguido por la corteza cerebral en un 17%, a nivel de cerebelo en un 6% siendo la misma cifra para tronco encefálico, en núcleos de la base un 5%. Se presentó realce a nivel de corteza, meninges y núcleos de la base en un 14% (Dalmau J. G., 2008).

Pueden aparecer lesiones que parecen desmielinizantes que generalmente no realzan y son transitorias (Dalmau J, 2011).

En el caso de pacientes con remisión parcial se observa un curso más severo llegando a atrofia global que afecta predominantemente al hipocampo, las regiones frontales y parietales (Pillai SC, 2016).

LCR

El líquido cefalorraquídeo es inicialmente anormal en el 80% de los pacientes y en la mayoría de los demás pacientes se vuelve anormal durante el curso de la enfermedad (Dalmau J, 2011).

El líquido cefalorraquídeo por lo general muestra pleocitosis linfocítica de leve a moderada (<100 glóbulos blancos / μ L), aumento de la concentración de proteínas (<150 mg / dL), nivel de glucosa normal e índice de IgG frecuentemente elevado; las bandas oligoclonales resultan detectables en aproximadamente el 50% de los casos (Olivieri G, 2016).

El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue anormal con pleocitosis en 45% (Wright S, 2015).

Tan pronto como se sospeche una enfermedad autoinmune, ya sea en etapa prodrómica o aguda temprana y antes de que se inicie el tratamiento, se debe tomar una muestra de suero y / o LCR para autoanticuerpos.

Si el diagnóstico se retrasa o los pacientes han recibido tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina IV, los anticuerpos pueden detectarse únicamente en el líquido cefalorraquídeo (Pruss H, 2010).

EEG

Inicialmente los registros electroencefalográficos pueden mostrar datos de encefalopatía en un 93% (Wright S, 2015). La actividad lenta, continua y rítmica en el rango delta-theta predomina en la etapa de tipo catatónico. Esta actividad no está asociada con movimientos anormales y no responde a fármacos antiepilépticos (Dalmau J, 2011).

Se puede presentar actividad epiléptica multifocal refractaria y con menor frecuencia el patrón delta “brush” extremo (Pillai SC, 2016).

El patrón del delta “brush” extremo consiste en un proceso casi continuo de combinación de actividad delta con superposición de actividad rápida, generalmente en el rango beta,

en pacientes que no se encuentran bajo efectos de sedación o anestesia. Alrededor del 30% de los pacientes con encefalitis anti-NMDA lo desarrollan. Este patrón es similar al delta descritos en bebés prematuros, sin embargo, el delta "brush" extremo es más simétrico y sincrónico que implica regiones predominantemente frontales (Armangue T, 2013) (Dalmau J. G., 2008).

La etiología del patrón delta "brush" extremo no se encuentra determinada, pero una hipótesis plantea que la actividad delta es el reflejo de disfunción focal y la actividad beta sobreimpuesta es la consecuencia de actividad glutaminérgica alterada (Di Capua, 2013).

En 2006, Ikeda y cols. Informaron sobre un paciente con anticuerpos anti-NMDA positivos en suero y líquido cefalorraquídeo que tenían convulsiones y un patrón en electroencefalograma que describieron como "complejos de brote y enlentecimiento". Consideraron este patrón como actividad epiléptica severa que surge de la hiperexcitabilidad de la corteza cerebral. (Herlopian A, 2016)

Schmidt et al informó sobre 23 pacientes con encefalitis anti-NMDA, de los cuales el 78.3% tenían convulsiones, de estos el 30% presentó patrón delta "brush" extremo, el 48% tenían actividad delta rítmica generalizada y el 52% mostró actividad beta difusa atribuida a medicamentos. Sesenta y uno por ciento de los pacientes presentaron correlato electroclínico y un 35% tuvo estado epiléptico no convulsivo (Hirsch IJ, 2012).

La presencia de patrón delta "brush" extremo se asocia con una enfermedad más prolongada, aunque la persistencia de este patrón tiene implicaciones adicionales no se encuentra esclarecido para la evolución. Si existe una relación entre este patrón y la presencia de títulos de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo aún no se ha determinado (VanHaerents, 2014) .

Suele seguir una mejoría lentamente progresiva de la actividad interictal, se produce una recuperación completa en aproximadamente 80% con una tasa de mortalidad muy baja (Mishra N, 2014).

Tratamiento

El tratamiento puede conducir a la remisión, pero esta respuesta depende de la forma específica y la posible asociación con malignidad. Cuando no se produce una remisión completa, las secuelas se presentan como epilepsia farmacorresistente en los casos más graves o simplemente deterioro cognitivo.

Debido a la patogenicidad de los anticuerpos, el tratamiento se centra en reducir el título de anticuerpos en suero (Olivieri G, 2016).

Este enfoque debería permitir el inicio de un tratamiento preliminar, durante la fase aguda, se recomienda iniciar inmunoterapia de forma empírica (Gabilondo I, 2011).

Mientras que otros estudios y pruebas exhaustivas de anticuerpos se procesan y posteriormente se utilizan para refinar el diagnóstico y el tratamiento.

Es posible que algunos pacientes con encefalitis autoinmune no respondan a la inmunoterapia o que necesiten terapias intensivas y prolongadas que no están disponibles en la mayoría de los sistemas de atención de la salud a menos que se haya establecido previamente un diagnóstico firme (Suleiman J, 2013).

Aunque algunos pacientes pueden presentar recuperación completa espontánea, esto no es frecuente. No se recomienda retrasar el tratamiento ya que los pacientes que no son tratados de forma temprana pueden tener mayor riesgo de recaída (Suleiman J, 2013).

La terapia de primera línea incluye un ciclo corto de dosis altas de esteroides: metilprednisolona intravenosa: 30 mg / kg / día por 3-5 días, seguido o combinado con administración de inmunoglobulina intravenosa: 0.4 g / kg / día por 5 días.

Posteriormente se realiza reducción de corticoterapia, usando 1-2 mg / kg / día por vía oral, en un periodo de 12 semanas, ajustando la dosis según la tolerabilidad, así como los posibles efectos secundarios. De no presentar ningún beneficio durante el tratamiento con esteroides, se deberá considerar la plasmaféresis: de 3 a 5 ciclos.

En caso de que el tratamiento de primera línea sea insatisfactorio, se debe iniciar inmunoterapia de segunda línea, siendo por lo general rituximab en dosis de 375 mg / m² por semana cada dos semanas por un periodo de 4 semanas, puede emplearse ciclofosfamida: 750 mg / m², la cual se administra en 3 ocasiones o micofenolato en dosis

de 600 mg / m², ya sea solo o en combinación (Olivieri G, 2016). El 32% de los pacientes fueron ameritaron tratamiento de segunda línea (Wright S, 2015).

En los pacientes sin teratoma, se recomienda una inmunosupresión continua, ya sea (micofenolato de mofetilo o azatioprina) durante al menos 1 año después de que se suspenda la inmunoterapia inicial (Dalmau J, 2011).

En un estudio donde 7 pacientes recibieron rituximab respondieron al tratamiento sin recaídas, incluido un paciente que había cursado con cinco episodios previos (Armangue T, 2013).

El uso de rituximab en afecciones neuro inmunes pediátricas se asoció con un mayor cambio en la escala modificada de Rankin en pacientes que lo recibieron de forma inicial en comparación con quienes recibieron el tratamiento de forma tardía (Dale R.C., 2014).

La decisión de retirar los fármacos antiepilépticos o no se debe tomar individualizando el caso de cada paciente, el trastorno específico y los hallazgos del electroencefalograma en el seguimiento. Existen reportes en la literatura donde los pacientes con encefalitis autoanticuerpos contra antígenos neuronales positivos recibieron fármacos antiepilépticos a largo plazo, se realizó seguimiento en estos pacientes, un 55% empleó un fármaco antiepiléptico, mientras que el 11% cursó con epilepsia farmacorresistente (Armangue T, 2013).

Los síntomas psiquiátricos y los movimientos involuntarios pueden tratarse sintomáticamente (Mohammad S. S, 2016).

Las benzodiazepinas de acción prolongada, los sedantes como la clonidina y los fármacos anticonvulsivos pueden ser útiles para mejorar los movimientos anormales y la inestabilidad del estado de ánimo.

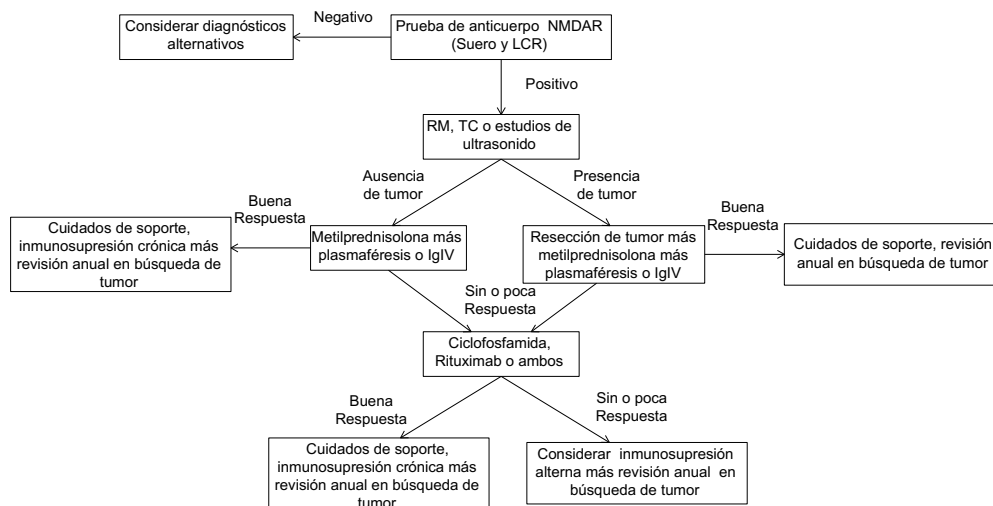
La agitación se trató en el 93% de los pacientes y a menudo fue el síntoma más angustiante para los padres. El comportamiento agitado puede ser intermitente al principio, volviéndose más frecuente en la fase inflamatoria de la enfermedad. Se cree que la agitación es causada por la interrupción de la inhibición del lóbulo frontal. Se usaron medicamentos sedantes como midazolam, diazepam y la clonidina se usaron ampliamente con una buena respuesta (Mohammad S. S, 2016).

La clonidina se inició de forma temprana para la alteración del sueño con el objetivo de restringirla eventualmente a una dosis nocturna, junto con el uso temprano de la melatonina (Mohammad S. S, 2016).

Los trastornos del movimiento se observan en la mayoría de los niños con encefalitis anti-NMDA y se trataron en el 85% de nuestras series. A menudo se trata de movimientos hipercinéticos y estereotipados con componentes perseverantes, el tratamiento sintomático se inicia para facilitar la atención del paciente y evitar los riesgos de lesión y rbdomiolisis, así como reducir la angustia del paciente y de los padres. Los sedantes como las benzodiazepinas y algunos antiepilépticos parecían ser beneficiosos, los medicamentos "convencionales" para trastorno del movimiento como la levodopa y los anticolinérgicos centrales tenían un beneficio más modesto.

El lorazepam es útil en el tratamiento de la catatonía.

El manejo de los síntomas psiquiátricos es el más desafiante ya que los sedantes distintos de las benzodiazepinas parecen ser los más efectivos, mientras que los fármacos antipsicóticos son menos eficaces y se asocian con efectos adversos, aunque existe la hipótesis en que la quetiapina con menos efecto de bloqueo del receptor de dopamina-2 puede tolerarse mejor (Mohammad S. S, 2016).



Algoritmo propuesto para el tratamiento anti NMDAP encefalitis

Evolución

El tiempo medio desde la presentación inicial de los síntomas hasta los datos clínicos de mejoría fue de 6 semanas (Florance NR, 2009).

En el seguimiento de 12 a 60 meses, el 78% de los pacientes con diagnóstico temprano se recuperó sin secuelas, en comparación con el grupo de diagnóstico tardío, donde solamente una paciente logro recuperación por completo (Wright S, 2015).

En un estudio de 100 pacientes la mediana de seguimiento fue de 17 meses, el cual mostró que un 47% tuvo una recuperación completa, el 28% déficit leve, un 18% con déficit graves y 7% fallecieron como resultado del trastorno neurológico (Dalmau J. G., 2008).

El 23% de los casos analizados tuvieron una recaída clínica, seis de cada siete pacientes con recaída recibieron esteroides e inmunoglobulina intravenosa solo como tratamiento inicial. La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 12.5 meses. La presentación clínica al momento de la recaída fue similar a la aguda, pero en menor gravedad. Todas las recaídas fueron tratadas con inmunoterapia de primera línea, el 57% pacientes continuaron recibiendo inmunoterapia de segunda línea. Solo un paciente tuvo más de una recaída (Wright S, 2015).

Algunos estudios recomiendan la búsqueda periódica de teratomas ováricos durante al menos 2 años, incluso si los pacientes se han recuperado de la encefalitis (Dalmau J, 2011).

Del estudio realizado en Children's Hospital of Philadelphia, cuatro pacientes se produjeron recaídas mientras se reducían los corticosteroides o después de completar la inmunoterapia; los otros cuatro recayeron en un periodo mayor de un año después de la recuperación total del episodio previo de encefalitis. De uno de estos pacientes, el líquido cefalorraquídeo obtenido durante el primer episodio de encefalitis mostró anticuerpos NMDA 2.451 rfu/ l; presentó una recuperación clínica completa y recidiva 3 años más tarde, siendo el título de 69,410 rfu / l al momento de la recaída (Florance NR, 2009).

La recuperación de la encefalitis anti-NMDA es un proceso de múltiples etapas que ocurre en el orden inverso al de la presentación de los síntomas. Los pacientes presentan recuperación lenta del estado de coma a medida que se estabilizan sus funciones autonómicas, la respiración se recupera y disminuyen las discinesias; son capaces de

seguir comandos simples y pueden tener interacciones apropiadas antes de recuperar las funciones verbales. Durante este período, los pacientes pueden volverse psicóticos nuevamente, con disminución de estos síntomas a medida que se recuperan. El comportamiento social y los síntomas de la función ejecutiva suelen ser los últimos en mejorar, y la recuperación puede ser incompleta o demorar por muchos meses (Dalmau J, 2011).

Después del alta hospitalaria, el 85% de los pacientes que permanecieron con déficits leves o que eventualmente alcanzaron la recuperación total, tenían signos de disfunción del lóbulo frontal caracterizada por mala atención y planificación, impulsividad y desinhibición (Dalmau J. G., 2008), necesitando supervisión cercana para evitar incidentes causados por dichos comportamientos, los cuales pueden parecerse a los de pacientes con síndrome de Klüver-Bucy (bulimia, hipersexualidad, afectación plana, pérdida de memoria, agnosia visual), síndrome de Kleine-Levin (hipersomnia, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía, comportamiento infantil (Dalmau J, 2011).

El 27% permaneció con alteración prominente del sueño, incluyendo hipersomnia e inversión de los patrones de sueño (Dalmau J. G., 2008).

Una característica de los pacientes que se recuperan de la encefalitis anti-receptor de NMDA es una amnesia persistente de todo el proceso. Esta característica es compatible con la interrupción de los mecanismos de plasticidad sináptica, que se cree subyacen al aprendizaje y la memoria en donde los receptores NMDA juegan un papel importante (Lau CG, 2007).

El pronóstico de la encefalitis anti NMDA se realiza con mediciones como la escala modificada de Rankin (mRS). Muchos niños tienen comportamiento disfuncional. No se debería buscar únicamente inhibir el comportamiento extraño o el incremento en la impulsividad, sino estar atentos a la apatía y pasividad de los pacientes que se recuperan por encefalitis anti NMDA.

De un estudio de 28 pacientes pediátricos, con una edad media de 14 años, solo el 64% regreso a su grado escolar previo. De los pacientes reincorporados a sus estudios, los problemas más comunes fueron: dificultad para encontrar palabras en un 25%; TDAH, ansiedad e impulsividad en un 18%, dislexia e indecisión en un 12%. De los pacientes reincorporados a educación escolar el 23% tuvo que iniciar en un nivel inferior y tres de

ellos interrumpieron el ciclo escolar de forma temprana por dificultades académicas y ansiedad. También se reportó incremento en fatiga y menor calidad de vida. Durante un seguimiento de 3 años, persistieron los déficits neuropsicológicos.

Los pacientes necesitan supervisión cercana para evitar incidentes causados por comportamientos inapropiados, los cuales pueden parecerse a los de pacientes con síndrome de Klüver-Bucy (bulimia, hipersexualidad, afectación plana, pérdida de memoria, agnosia visual), síndrome de Kleine-Levin (hipersomnias, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía, comportamiento infantil) (Dalmau J, 2011).

El problema con la encefalitis autoinmune es que no necesariamente cursan con déficit focal, sino que varias áreas se encuentran afectadas ya que se trata de un proceso global que afecta el SNC más que una zona específica, como sucede en un infarto (Shaw, 2018).

Pueden aparecer formas leves o incompletas del trastorno en el que los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos predominantemente o aparentemente aislados, convulsiones o únicamente distonías (Rubio-Agustí, 2011). Algunas de estas formas representan un sesgo de referencia, 5 de 6 pacientes con epilepsia de reciente aparición también tenían otros síntomas neurológicos o psiquiátricos; síndromes mono-sintomáticos puros son poco frecuentes y surgen en menos del 5% de los pacientes. El escenario más común es el de los pacientes con un síntoma predominante y manifestaciones más leves de otros elementos del síndrome, o aquellos que más tarde desarrollan otros síntomas (Dalmau J, 2011).

Planteamiento del problema

A pesar de que ha aumentado en el tiempo el número de casos de encefalitis no infecciosa autoinmune; en México no hay cifras reportadas ligadas con la patología de encefalitis anti NMDA.

Datos epidemiológicos reportados en Reino Unido, mencionan cifras de incidencia de por cada 1'000 000 de niños, 0.85 presentan esta patología (Wright S, 2015).

El abordaje bibliográfico no permitió encontrar cifras relacionadas a la encefalitis anti NMDA en México; se usaron bases de datos como Google Academics (<https://scholar.google.com.mx/>) y Researchgate (<https://www.researchgate.net/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y SciELO (<http://www.scielo.org>).

Ligado con la poca o nula información epidemiológica; en la clínica se busca proponer que las cifras reportadas como importantes para el diagnóstico sirvan para discernir hacia la elección de un diagnóstico autoinmune en vez de un caso infecto lógico.

Por lo tanto, tomando las anteriores primicias; nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características cito químicas más frecuentemente encontradas en LCR y patrones de EEG en pacientes con Encefalitis Anti NMDA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Justificación

Los pacientes con encefalitis autoinmune no tienden a presentarse clínicamente con un síndrome definido, algunos pacientes inician con manifestaciones psiquiátricas variables o bien otros con crisis epilépticas, estado epiléptica o movimientos anormales (Graus, 2016). Dentro de los criterios diagnósticos se incluye:

- Hallazgos en LCR
- Pleocitosis
- Bandas Oligoclonales
- Índice IgG elevado
- Alteración en EEG hasta en 90% de los pacientes
- Extreme Delta brush (raro) no patognomónico

Los anteriores parámetros no se encuentran ampliamente reportados en la literatura de nuestra región. Con este trabajo de tesis se busca realizar el caracterizado de los hallazgos citoquímicos o de electroencefalograma en estos pacientes.

Hipótesis

Hipótesis verdadera

Existen características en el LCR y en el EGG que puedan servir como diagnóstico para pacientes con EANMDA.

Hipótesis nula

No existen características en el LCR y en el EGG que puedan servir como diagnóstico para pacientes con EANMDA.

Objetivos

- Determinar características citoquímicas tempranas del líquido cefalorraquídeo en pacientes con encefalitis anti-NMDA en el periodo 2015 al 2018
- Determinar los patrones electroencefalográficos tempranos en pacientes con Encefalitis Anti NMDA en el periodo 2015 al 2018

Objetivos secundarios

- Establecer la frecuencia de patrones epilépticos en encefalitis anti-NMDA
- Establecer la frecuencia de extreme Delta en pacientes con encefalitis anti-NMDA
- Establecer la frecuencia de pleocitosis en LCR en pacientes con encefalitis anti-NMD

Material y métodos

Tipo de estudio

Observacional

Diseño de estudio

Cohorte retrospectiva

Área de estudio

Se eligieron pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez del área de neurología pediátrica.

Delimitación de tiempo

El periodo en el cual se desarrolló el estudio retrospectivo observacional corresponde de enero del 2015 a abril del 2018.

Criterios de selección

Estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se realizó revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en el área de Neurología Pediátrica de enero 2015 a abril 2018. Se incluyeron 10 pacientes con reporte positivo para anticuerpos Anti NMDA (NR1 y NR2) en líquido cefalorraquídeo.

Criterios de inclusión

La población elegida para la realización de esta tesis fue de pacientes entre con Diagnóstico de Encefalitis Anti NMDA del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de eliminación

Todos aquellos pacientes que no diagnosticados con Encefalitis Anti NMDA del área de neurología pediátrica.

Tamaño de muestra

La literatura cita 0.86 por cada millón habitantes (1'000 000) con encefalitis autoinmune ($8.6 \times 10^{-5}\%$) de probabilidad de aparición de la enfermedad. Con base en ello se realizó el cálculo de muestra con estimación de una proporción (de una sola muestra).

Calculo de tamaño mínimo de muestra

- Número total de pacientes (N): 1'000 000
- Riesgo alfa (α): 5%
- Riesgo beta(β): 20%

Entonces:

- Intervalo de confianza (IC 95%): 95
- Factor de error (FE): ± 0.05
- Proporción estimada (p): $= (8.6 \times 10^{-5} \times 1 / 100) = 8.6 \times 10^{-7}$
- (q) = (1-p): $(1 - 8.6 \times 10^{-7}) = 0.9999$
- $\alpha/2 = 8.6 \times 10^{-7}$
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pq}{FE^2} = n = \frac{1.96^2 (8.6 \times 10^{-7})(0.99)}{(0.05)^2} = 1.308 \times 10^{-3} \approx 1 \text{ paciente}$$

El tamaño mínimo de muestra es de 1 paciente con los datos de incidencia de esta patología. Para mejorar la precisión de nuestros resultados, incluiremos a 6 pacientes que cumplen criterios de encefalitis autoinmune anti-NMDA

Operacionalización de variables de estudio

1) Variable dependiente

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Pleocitosis	Aumento de número de células en el LCF superior al normal	Cuantitativa	Nominal dicotómica	1. Sí (número mayor al reportado en referencia) 2. No
Proteinoráquia	Aumento de concentración de proteínas	Cuantitativa	Nominal dicotómica	1. Sí (número mayor al reportado en referencia) 2. No
Delta Brush extremo	Proceso casi continuo de actividad delta con superposición de actividad rápida, generalmente en el rango beta, en pacientes que no se encuentran bajo anestesia.	Es mismo	Tipo de variable	1. Sí (Presente) 2. No (Ausente)

2) Variable independiente

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Encefalitis autoinmune anti-NMDA	Síndrome neuropsiquiátrico, que presentan convulsiones, trastornos psiquiátricos agudos, déficits cognitivos, disminución del sensorio, inestabilidad autonómica e hipoventilación.	Cualitativa	Ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Severa

Plan de análisis estadístico

1. **Univariado:** Frecuencias simples y relativas de las variables nominales. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables continuas.
2. **Bivariado:** Determinación de distribución de probabilidad mediante T de Student, correlación, distribución de normal, con intervalos de confianza del 95% y valor p .
3. **Análisis estratificado:** Se utilizó para la realización del análisis estadístico el programa estadístico informático MATLAB 2016

Dentro de los parámetros reportados, se buscaron las medidas de descripción de la población como fue el promedio, la mediana, el intervalo de confianza al 95%, desviación estándar y error estándar (Angel, 2010).

Consideraciones éticas

Al tratarse de un estudio observacional, se considera que no atenta contra la seguridad de los participantes, ya que los eventos descritos en este trabajo de investigación ya han sucedido, procurando siempre la buena praxis médica y por tanto cumplen con los aspectos éticos que se enuncian en la declaración de Helsinki (Helsinki, 2008) y han sido tomados como base del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos (1987), (de la Salud, 1987).

› Título Segundo. Capítulo I

- Artículo No 13: La investigación se realizará respetando la dignidad, la protección y bienestar de los derechos humanos de los participantes.
- Artículo No. 16: Se respeta la integridad del paciente.
- Artículo No. 17: Fracción II: Riesgo mínimo.
- Artículo No 17 Fracción VIII: Se contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética de la institución donde se genera el registro

La declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª asamblea médica mundial (Helsinki, 1964) realizada por la 29ª asamblea mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª asamblea médica mundial (Venecia, 1983) y la 41ª asamblea médica mundial (Hong Kong, 1989) es considerada para el marco ético del estudio presente, así también de acuerdo a los códigos internacionales de ética de la investigación, código de Nuremberg (1947), 18ª asamblea mundial médica (AMM 1964), declaración de Helsinki 1.29 asamblea (AMM, Tokio 1975), Helsinki II enmendada en la 35ª AMM (Venecia 1983) Y 41ª, AMM (Hong-Kong 1989), (Helsinki, 2008).

Recursos

Humanos

Este trabajo de tesis se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, fue hecho por la Dra. Andrea González y estuvo bajo la supervisión por los doctores Eduardo Barragán Pérez y Juan Carlos García Beristain.

- Dra. Andrea González Petlascalco
- Dr. Eduardo Barragán Pérez.
- Dr. Juan Carlos García Beristain.
- Servicio de Enfermería
- Residentes de Pediatría de 3er año.

Físicos

Los datos para el estudio fueron obtenidos a través del departamento de Neurología Pediátrica con ayuda del laboratorio de análisis clínicos, para ello se usaron los siguientes recursos físicos.

- Equipo para punción lumbar
- Electroencefalograma
- Software Persyst para visualización de electroencefalogramas
- Software MATLAB para análisis estadístico y graficación.

Metodología operacional

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes pertenecientes remitidos al departamento de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018. Se eligieron 10 pacientes diagnosticados con encefalitis anti-NMDA, los cuales fueron incluidos al estudio siguiendo los criterios previamente mencionados.

Se recolectaron los parámetros de concentraciones de proteína, glucosa, leucocitos y mononucleares principalmente, de los exámenes citoquímicos realizados a dichos pacientes.

Se realizó la respectiva graficación y descripción de la muestra de los datos, en donde se buscaron los valores promedio, mediana, intervalos de confianza al 95%, etc; además de un ajuste de distribución normal con ayuda del programa estadístico y de graficación MATLAB 2016, del cual respectivo código de análisis se incluye en la sección de anexos.

Cronograma de actividades

El plan de trabajo para realizar el presente trabajo de tesis se muestra a continuación, los periodos están divididos en 2 meses de trabajo cada uno. Una de las actividades estuvo presente durante todo el tiempo, que fue la investigación e y actualización bibliográfica.

Actividad	enero - febrero	marzo - abril	mayo - junio	julio - agosto	septiembre - octubre	noviembre - diciembre	enero - febrero	marzo - abril	mayo
Investigación bibliográfica y actualización	X	X	X	X	X	X	X	X	
Planteamiento del problema	X								
Inicio de anteproyecto		X							
Planeación metodológica			X						
Corrección correspondiente			X						
Recolección de datos				X					
Captura y análisis estadísticos					X				
Resultados de investigación					X	X	X		
Conclusiones preliminares							X	X	
Informe final								X	X

Resultados del proyecto

A continuación, se muestran los respectivos resultados de este trabajo de tesis. Se muestran tanto tablas comparativas con los datos respectivos, así como, gráficas describiendo la distribución de los datos (Angel, 2010).

Para comenzar, muestro los datos descriptivos de la población que fue sujeta al estudio, y respectivo análisis. La población fue de 10 sujetos infantiles, diagnosticados con encefalitis anti-NMDA (EAMDA).

La distribución de géneros se muestra en la tabla 1.

Sexo	Frecuencia de n	Porcentual (%)
Femenino	4	40.0
Masculino	6	60.0
Total	10	100

Tabla 1. Distribución de géneros de 10 pacientes diagnosticados con encefalitis anti-MDA en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

Se muestran los datos de los exámenes citoquímicos en el líquido cefalorraquídeo de los 10 pacientes diagnosticados con encefalitis anti-MDA. Los datos fueron obtenidos en el laboratorio de análisis clínico del hospital Federico Gómez, mediante métodos cuantitativos, turbimétricos y enzimáticos. Y a través de la metodología de espectrofotometría.

No. de paciente	Aspecto de líquido	Color	Proteínas [mg/dl]	Glucosa [mg/dl]	Leucocitos [mm ³]	Mononucleares [mm ³]
1	Transparente	Incoloro	266	82	135	39
2	Transparente	Incoloro	41	58	0	0
3	Transparente	Incoloro	28	44	0	0
4	Transparente	Incoloro	35	66	1	0
5	Transparente	Incoloro	51	67	44	97
6	Transparente	Incoloro	45	50	206	95
7	Transparente	Incoloro	18	87	8	0
8	Transparente	Incoloro	105	70	50	30
9	Transparente	Incoloro	56	62	83	10
10	Transparente	Incoloro	34	65	0	100

Tabla 2. Datos de examen citoquímico en líquido cefalorraquídeo en 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

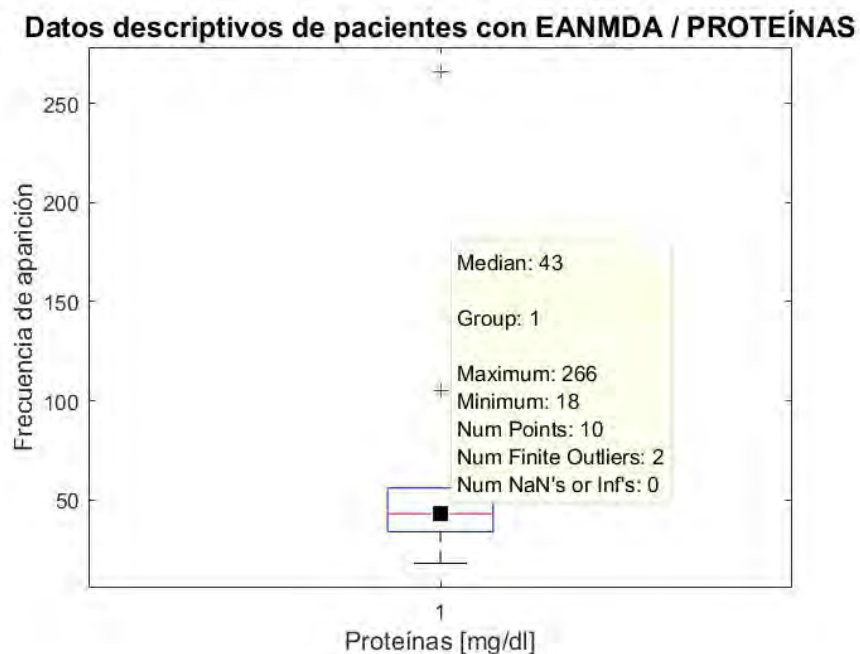
A continuación (tabla 3), se muestra una descripción estadística de los datos del examen citoquímico ilustrados en la tabla 2, este conjunto de datos se obtuvo mediante un ajuste de distribución normal con el programa MATLAB 2016, el código de análisis se muestra en la sección de Anexos.

Parámetro descrito	Promedio de la muestra	Desviación Estándar	Error Estándar de la muestra	Intervalos de confianza (95%)	Valor de <i>p</i> para
Proteínas [mg/dl]	67.9	73.49	23.24	(15.3 – 120.47)	0.017
Glucosa [mg/dl]	65.1	13.02	4.11	(55.78 – 74.41)	<i>p</i> < 0.001
Leucocitos [mm ³]	52.8	70.27	22.22	(2.53 – 103.06)	0.041
Mononucleares [mm ³]	37.1	43.70	13.82	(5.83 – 68.36)	0.025

Tabla 3. Descripción de los datos citoquímicos de la muestra en 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

También se muestran gráficas correspondientes a los tres parámetros analizados: concentración de proteínas, glucosa y leucocitos en el líquido cefalorraquídeo. A continuación, se muestra la gráfica de caja correspondiente a los datos de las proteínas.

Figura 1. Gráfica de caja que muestra los parámetros descriptivos de los datos de



proteína de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

En la Figura 1 se muestran los parámetros descriptivos para los datos de proteínas de los 10 pacientes diagnosticados con EANMDA, en la gráfica se pueden observar los siguientes valores, como valores máximos, mínimos y mediana (línea roja) (Tabla 4).

n	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Percentil al 75%	Percentil al 25%
10	43	266	18	56	34

Tabla 4. Descripción de los valores de la gráfica de caja correspondiente a los datos de proteínas en examen citoquímico.

En la figura 2 se muestran los valores de los datos del examen citoquímico correspondiente a proteínas, los cuales fueron ajustados a una distribución normal (línea roja).

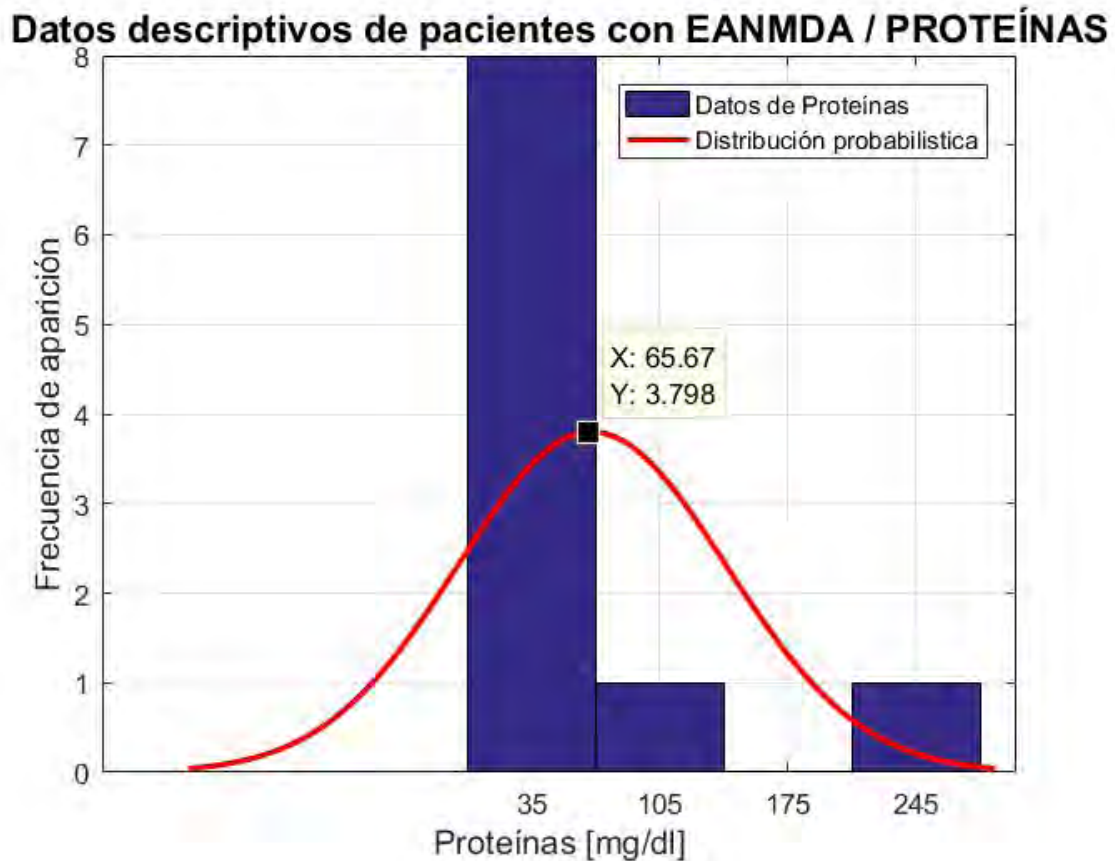
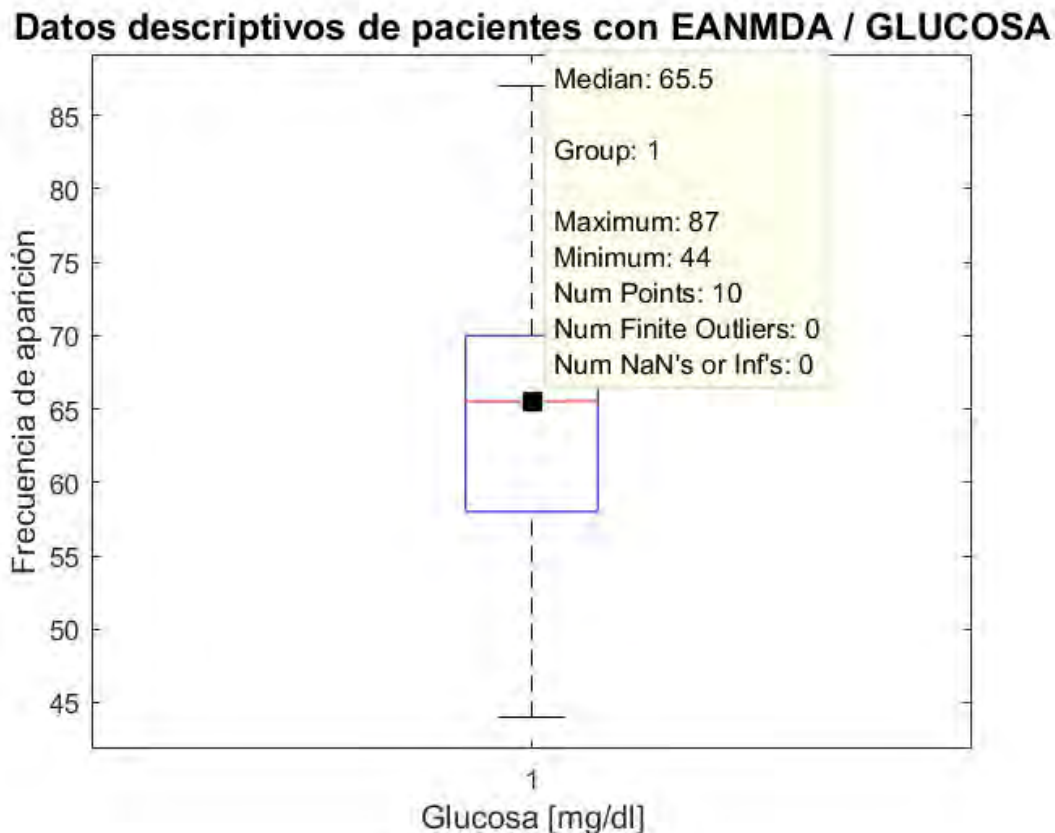


Figura 2. Datos descriptivos de pacientes con EANMDA, parámetro de proteínas, y ajuste a distribución normal.

En la figura 2 se muestra el ajuste de distribución normal correspondiente. En el cual se observa el valor máximo del ajuste a 65.67 mg/dl en una frecuencia de aparición de 4, como valor aproximado. El promedio obtenido directamente de los datos fue 67.9 mg/dl.

A continuación, se muestran los valores correspondientes a los datos de glucosa del análisis citoquímico de los 10 pacientes diagnosticados con encefalitis anti NMDA.

Figura 3. Grafica de caja que muestra los parámetros descriptivos de los datos de



glucosa de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

En la Figura 3 se muestran los parámetros descriptivos para los datos de glucosa de los 10 pacientes diagnosticados con EANMDA, en la gráfica se pueden observar los siguientes valores, como valores máximos, mínimos y mediana (línea roja) (Tabla 5).

n	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Percentil al 75%	Percentil al 25%
10	65.5	87	44	70	58

Tabla 5. Descripción de los valores de la gráfica de caja correspondiente a los datos de glucosa en examen citoquímico.

En la figura 4 se muestran los valores de los datos del examen citoquímico correspondiente a glucosa, los cuales fueron ajustados a una distribución normal (línea roja).

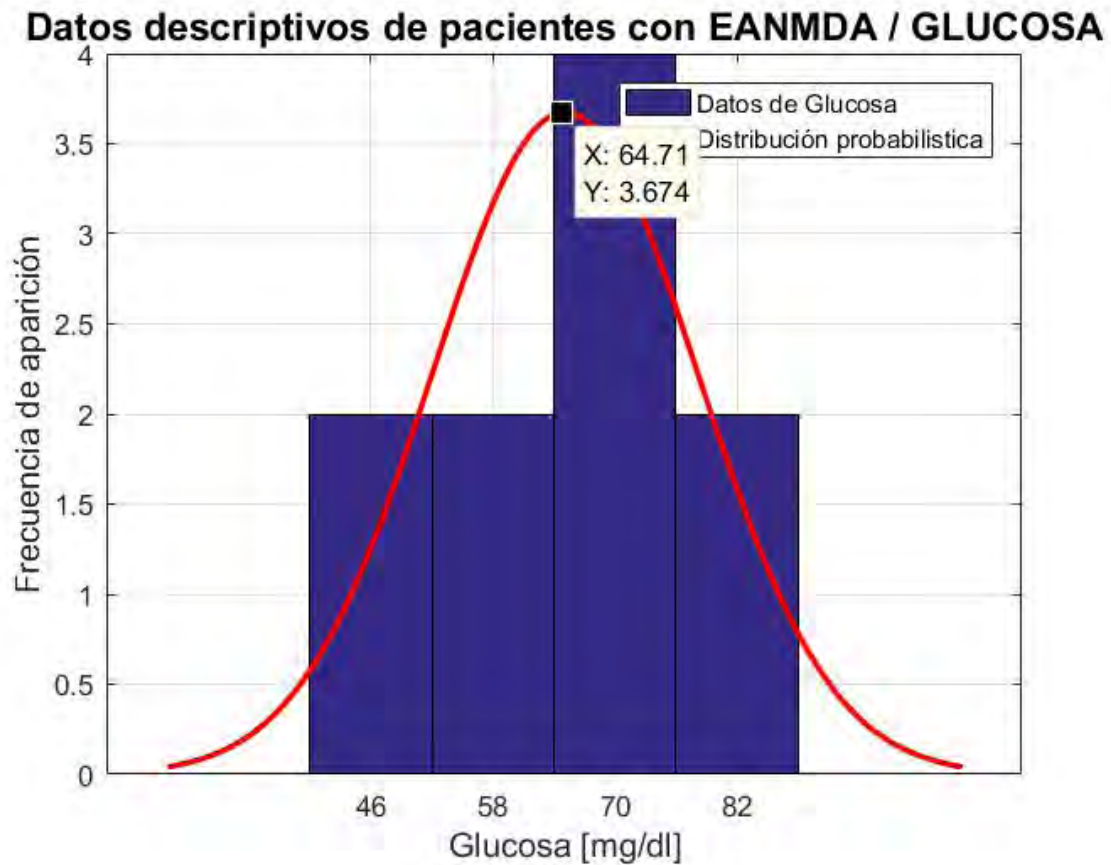


Figura 4. Datos descriptivos de pacientes con EANMDA, parámetro de glucosa, y ajuste a distribución normal.

En la figura 4 se muestra el ajuste de distribución normal correspondiente. En el cual se observa el valor máximo del ajuste a 64.71 mg/dl en una frecuencia de aparición de 4, como valor aproximado. El promedio obtenido directamente de los datos fue 65.1 mg/dl.

Se muestran los valores correspondientes a los datos de leucocitos del análisis citoquímico de los 10 pacientes diagnosticados con encefalitis anti NMDA (figura 5).

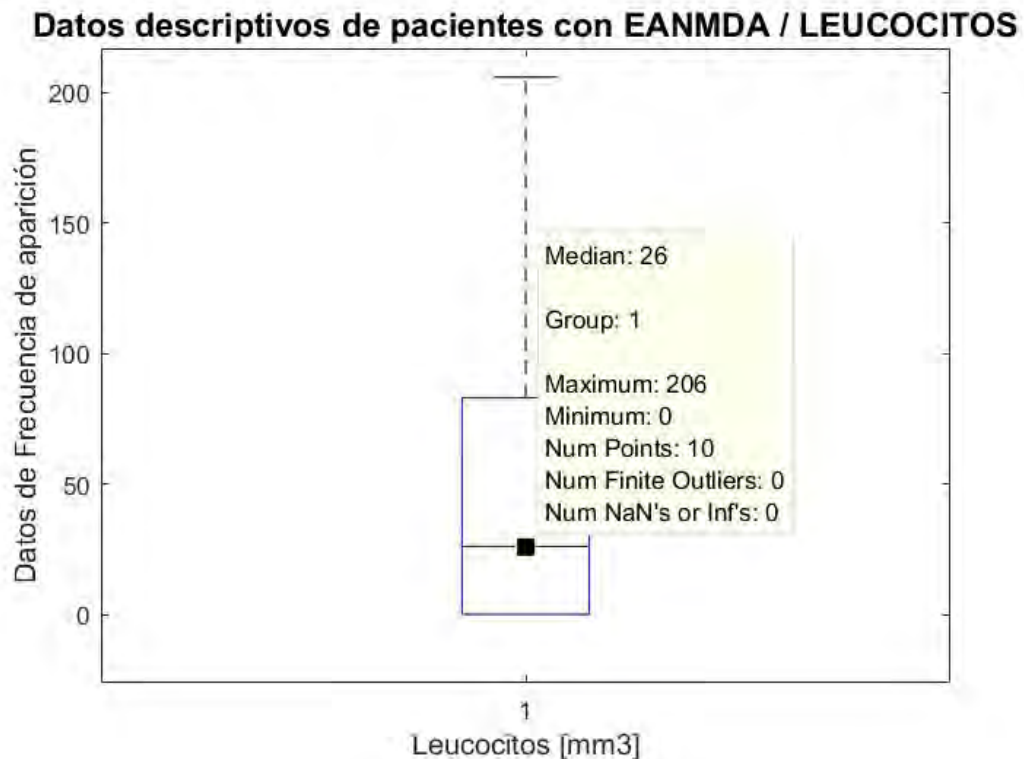


Figura 5. Grafica de caja que muestra los parámetros descriptivos de los datos de leucocitos de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

En la Figura 5 se muestran los parámetros descriptivos para los datos correspondiente a leucocitos de los 10 pacientes diagnosticados con EANMDA, en la gráfica se pueden observar los siguientes valores, como valores máximos, mínimos y mediana (línea roja) (Tabla 4).

n	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Percentil al 75%	Percentil al 25%
10	26	206	0	83	0

Tabla 6. Descripción de los valores de la gráfica de caja correspondiente a los datos de leucocitos en examen citoquímico.

En la figura 6 se muestran los valores de los datos del examen citoquímico correspondiente a leucocitos, los cuales fueron ajustados a una distribución normal (línea roja).

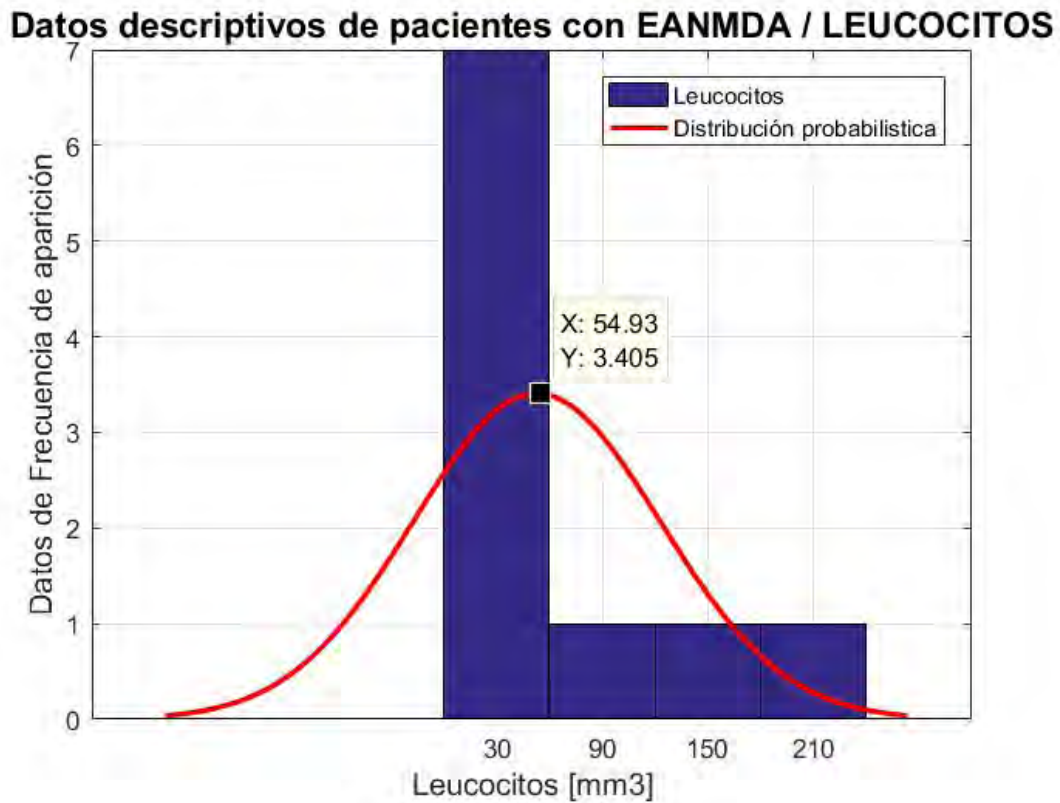


Figura 6. Datos descriptivos de pacientes con EANMDA, parámetro de leucocitos, y ajuste a distribución normal.

En la figura 6 se muestra el ajuste de distribución normal correspondiente a leucocitos. En el cual se observa el valor máximo del ajuste a 54.93 mg/dl en una frecuencia de aparición de 3, como valor aproximado. El promedio obtenido directamente de los datos fue 52.8 mg/dl.

Se adicionan los datos y gráficas correspondientes a las mediciones de monocitos también reportadas en los exámenes citoquímicos:

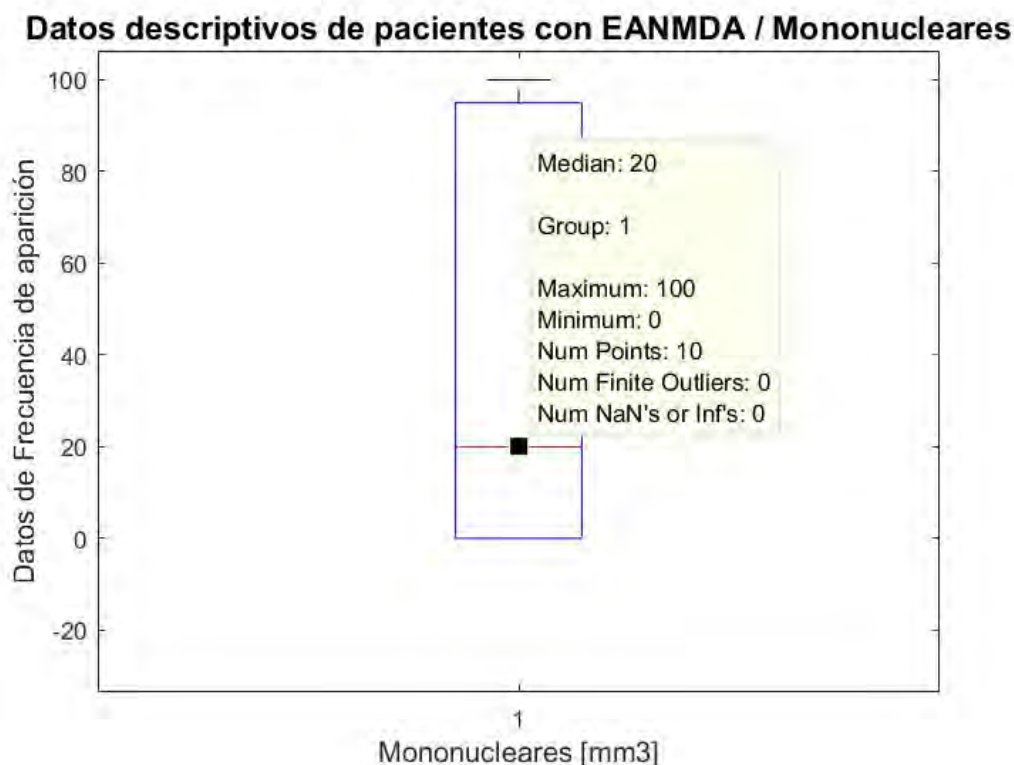


Figura 7. Gráfica de caja que muestra los parámetros descriptivos de los datos de monocitos de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

En la Figura 7 se muestran los parámetros descriptivos para los datos de monocitos de los 10 pacientes diagnosticados con EANMDA, en la gráfica se pueden observar los siguientes valores, como valores máximos, mínimos y mediana (línea roja) (Tabla 4).

n	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Percentil al 75%	Percentil al 25%
10	20	100	0	95	0

Tabla 7. Descripción de los valores de la gráfica de caja correspondiente a los datos de monocitos en examen citoquímico.

En la figura 8 se muestran los valores de los datos del examen citoquímico correspondiente a monocitos, los cuales fueron ajustados a una distribución normal (línea roja).

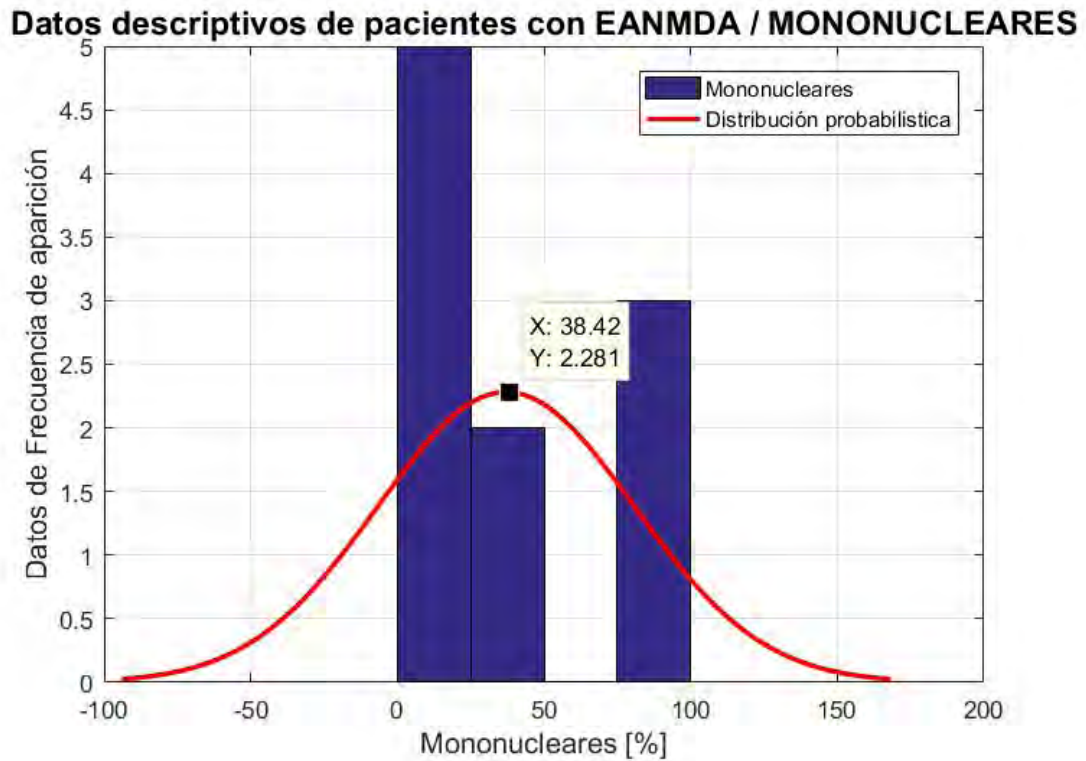


Figura 8. Datos descriptivos de pacientes con EANMDA, parámetro de monocitos, y ajuste a distribución normal.

En la figura 8 se muestra el ajuste de distribución normal correspondiente. En el cual se observa el valor máximo del ajuste a 38.42 mg/dl en una frecuencia de aparición de 2, como valor aproximado. El promedio obtenido directamente de los datos fue 37.1 mg/dl.

Cabe mencionar que otros parámetros con reportados en los exámenes citoquímicos como eritrocitos y polimormonucleares, sin embargo, no todos los exámenes realizados a los 10 pacientes reportaron estos datos. Por otro lado, otros parámetros fueron mencionados en los exámenes citoquímicos que se mantuvieron plenamente constantes, se resumen en la tabla siguiente Tabla 8.

	Promedio de 10 pacientes	Ajuste	Mediana	Valor de referencia
Aspecto *	Transparente	-	-	Cristalino
Color *	Incoloro	-	-	Incoloro
Proteínas [mg/dl]	67.9	65.67	43	15 – 45
Glucosa [mg/dl]	65.1	64.67	65.5	44 – 100
Leucocitos [mm³]	52.8	54.93	26	< 5
Mononucleares [mm³]	37.1	38.42	20	Hasta 1 mm³

Tabla 8, Valores promedios de examen citoquímico, valores de ajuste normalizado, mediana y valores de referencia de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018.

En la tabla se muestran también parámetros como aspecto y color, marcados con un asterisco (*), los cuales no tienen valor de ajuste de mediana, debido a que no son parámetros numéricos.

Con respecto al parámetro de Delta Brush Extreme, se encontró presente en solamente el 30% de la población estudiada, dicha caracterización se muestra en la figura 9.

Incidencia de patrón Delt Brush Extrem

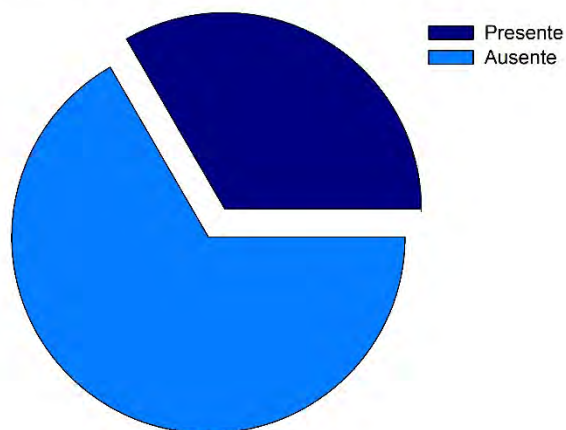


Figura 9. Incidencia del patrón Delta Brush Extrem en población de 10 pacientes en el Hospital Infantil Federico Gómez del periodo de enero del 2015 a abril del 2018

Discusión

La encefalitis es un desorden inflamatorio del encéfalo que deriva en un estado mental alterado, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales, acompañado usualmente de signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos en la resonancia magnética que pueden ir desde normalidad hasta anormalidades extensas. La encefalitis autoinmune involucra varios tipos de entidades con diferentes fisiopatologías.

El costo de la hospitalización en los Estados Unidos en 2010 por encefalitis (2 mil millones de dólares estadounidenses) ilustra la grave carga de enfermedad. Los estudios epidemiológicos previos de encefalitis se han centrado principalmente en causas infecciosas.

En México no se tienen reportes sobre la prevalencia de encefalitis autoinmune, ni en población pediátrica ni adultos, pero se sabe que actualmente esta enfermedad es considerada la encefalopatía mediada por anticuerpos contra antígenos de superficie más frecuente y la segunda causa de encefalopatía autoinmune, después de la encefalomiелitis aguda diseminada.

Al no contar con información sobre este padecimiento en nuestra entidad se decidió generar este estudio, a fin de detectar las características tempranas de líquido cefalorraquídeo; ya que al ser una entidad de difícil diagnóstico al inicio de la presentación es necesario tener la sospecha clínica y poder empezar de forma temprana el tratamiento aún sin tener el reporte positivo para anticuerpos en líquido cefalorraquídeo.

La importancia de este estudio será para generar la estadística inicial de las características del líquido cefalorraquídeo, así como la prevalencia del patrón electroencefalográfico denominado delta “brush” extremo y así poder iniciar de manera temprana la terapéutica, ya que, de acuerdo a la revisión de la literatura, el retraso del tratamiento está asociado con una mayor morbi mortalidad.

Las limitantes de nuestro estudio fueron el número reducido de pacientes con diagnóstico positivo para esta entidad.

Encontramos que toda nuestra población de estudio fue referida a nuestra unidad hospitalaria al tratarse de un padecimiento de difícil diagnóstico y en algunos de los casos ameritar una segunda línea de tratamiento, el cual no puede ser otorgado en todas las unidades de segundo nivel.

Al ser un hospital de referencia, gran parte de los pacientes ya cursa con evolución subaguda de la patología y gran parte de las ocasiones tratada inicialmente como si se tratase de un padecimiento infectológico.

Conclusiones generales

La encefalitis anti-receptor de NMDA representa una nueva categoría de trastorno mediado por el sistema inmune que a menudo es paraneoplásico, tratable y se puede diagnosticar serológicamente (Dalmau J. G., 2008). Dada la evolución prolongada de esta patología la mediana de estancia hospitalaria fue de 60 días, fue necesario el apoyo de otros profesionales de la salud: oftalmología, ortopedia, reumatología, nefrología, cardiología, nutrición, fisioterapia, psicología y psiquiatría (Wright S, 2015).

Los terapeutas del habla y el lenguaje, los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales forman el pilar de este equipo fundamental de apoyo y deben comprometerse desde el inicio de la presentación de la enfermedad para obtener el máximo beneficio para los pacientes (Wright S, 2015).

Los hallazgos de sugieren que en los niños los primeros síntomas de la encefalitis anti-NMDA pueden ser diferente del de los adultos, más neurológico en los niños y más psiquiátrico en adultos; el desarrollo monosintomático de la enfermedad es extremadamente rara, excepto en las recaídas, y aunque la enfermedad es potencialmente letal, la mayoría de los pacientes responder a la inmunoterapia. Por otra parte, la inmunoterapia de segunda línea, principalmente rituximab, es efectivo y bien tolerado (Armangue T, 2013).

- La identificación temprana de los síntomas permite la sospecha clínica de una entidad autoinmune.
- Las características de líquido cefalorraquídeo de forma temprana muestran un predominio en el incremento de las proteínas.
- El patrón electroencefalográfico delta “brush” extremo se presentó en un 30% de nuestra población.
- Se identifica como clínica temprana predominante los trastornos neurológicos.

Anexos

Código para análisis estadístico de datos, ajuste para distribución normal y parámetros descriptivos de las muestras, para el software MATLAB 2016.

```
clc;
%Introducción de parámetros, para
estos datos corresponden a proteínas,
%leucocitos y glucosa
Paciente=signal(:,1);
prot=signal(:,2);
gluco=signal(:,3);
leuco=signal(:,4);
alfa=0.05;

%Graficación y análisis de datos de
proteínas
figure(1)
histfit(prot);
title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
PROTEÍNAS','FontName','Arial','FontSize
', 14)
xlabel('Proteínas
[mg/dl]','FontName','Arial','FontSize', 12)
ylabel('Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)
grid on
legend('Datos de
Proteínas','Distribución probabilística')

[mean_prot,SD_prot,IC_prot]=normfit(proto
t,alfa)

hprot=ttest(prot,alfa)
[hprot,p]=ttest(prot)
figure(4)
boxplot(prot)
title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
PROTEÍNAS','FontName','Arial','FontSize
', 14)
xlabel('Proteínas
[mg/dl]','FontName','Arial','FontSize', 12)
ylabel('Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)

%Graficación y análisis de datos de
glucosa
figure(2)
h1=histfit(gluco);
title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
GLUCOSA','FontName','Arial','FontSize',
14)
xlabel('Glucosa
[mg/dl]','FontName','Arial','FontSize', 12)
ylabel('Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)
grid on
legend('Datos de Glucosa','Distribución
probabilística')
```

```

[mean_gluco,SD_gluco,IC_gluco]=normfi
t(gluco,alfa)
    hgluco=ttest(gluco,alfa)
    [hgluco,p]=ttest(gluco)
    figure(5)
    boxplot(gluco)
    title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
GLUCOSA','FontName','Arial','FontSize',
14)
    xlabel('Glucosa
[mg/dl]','FontName','Arial','FontSize', 12)
    ylabel('Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)

    %Graficación y análisis de datos de
leucocitos
    figure(3)
    histfit(leuco);
    title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
LEUCOCITOS','FontName','Arial','FontSi
ze', 14)

```

```

    xlabel('Leucocitos
[mm3]','FontName','Arial','FontSize', 12)
    ylabel('Datos de Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)
    grid on
    legend('Leucocitos','Distribución
probabilística')

```

```

[mean_leuco,SD_leuco,IC_leuco]=normfi
t(leuco,alfa)
    hleuco=ttest(leuco,alfa)
    [hleuco,p]=ttest(leuco)
    figure(6)
    boxplot(leuco)
    title('Datos descriptivos de pacientes
con EANMDA /
LEUCOCITOS','FontName','Arial','FontSi
ze', 14)
    xlabel('Leucocitos
[mm3]','FontName','Arial','FontSize', 12)
    ylabel('Datos de Frecuencia de
aparición','FontName','Arial','FontSize',
12)

```

Referencias bibliográficas

- Angel, P. (2010). Teoría de Muestreo. En P. A. H., *Probabilidad y estadística con MATLAB para investigadores* (págs. 82-98). Fusagasugá, Colombia.
- Armangue T, T. M. (2013). Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*, 850-6.
- Bayreuther, C. B. (2009). Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disorders*, 261-265.
- Bloodgood, B. L. (2008). Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels. *The Journal of Physiology*, 1475-1480.
- Byrne, S. W. (2015). Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, e130.
- Chatterton, J. E. (2002). Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature*, 793.
- Choi, W. D. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 623 - 34.
- Coyle , J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 365–84.
- Cyril AC, N. S. (2015). Autoimmune encephalitis: Clinical diagnosis versus antibody confirmation. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 408-411.
- Dale R.C., B. F. (2014). Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*, 142–50.
- Dalmau, J. G. (2008). nti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. . *Lancet Neurol*, 1091–1098.
- Dalmau, J., Lancaster E., M.-H. R., & et al. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 63-74.
- Das S., S. Y. (1998). Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. *Nature*, 377-381.

- Davies E, C. D. (2012). Encephalopathy in children: an approach to assessment and management. *Arch Dis Child*, 452–458.
- Davis R., & D. (2013). Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*, 46-49.
- de la Salud, P. (1987). Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- Di Capua, D. G.-P.-G.-E.-M. (2013). Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic* .
- Drislane FW, B. A. (2009). Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*, 1566–1571.
- During M.J., S. C. (2000). An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science*, 1453–60.
- Florance NR, D. R. (2009). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 11-8.
- Gabilondo I, S. A. (2011). Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 996-9.
- Graus F, T. M. (2015). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 391-404.
- Graus, F. T. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 391-404.
- Hacohen, Y. W. (2012). Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Hansen H, K. C. (2013). Persistent Intrathecal Antibody Synthesis 15 Years After Recovering From Anti- N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol*, 117-119.
- Hansen, K. B. (2013). Structural determinants of agonist efficacy at the glutamate binding site of N-methyl-D-aspartate receptors. *Molecular Pharmacology*, 114-127.

- Helsinki. (2008). Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial.
- Heresco-Levy U., J. D. (2004). Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr Res*, 89–96.
- Herlopian A, R. E. (2016). Extreme delta brush evolving into status epilepticus in a patient with Anti-NMDA encephalitis. *Epilepsy Behav Case Rep*.
- Hirsch IJ, S. S. (2012). xtreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA encephalitis. *Neurology* , 1094-100.
- Huerta PT, K. C. (2006). Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 678–83.
- Johnson N, H. C. (2010). ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS CAUSING PROLONGED NONCONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS. *Neurology* . , 1480-2.
- Kowal C, D. L. (2004). Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity* , 179–88.
- Lau CG, Z. R. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 413–26.
- Lipton , S. A. (2004). Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* . , 101–10.
- Liu L., W. T. (2004). Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal. *Science*, 1021-4.
- Lynch D.R, G. R. (2001). Guttman NMDA receptor pharmacology: perspectives from molecular biology. *Curr Drug Targets*, 215-231.
- Martin, L. J.-A.-C. (1998). Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain research bulletin*, 281-309.
- Massey P. V., J. B. (2004). Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in. *J Neurosci*, 7821-8.

- Mattson, P. (2000). Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 120-129.
- Mishra N, R. L.-A. (2014). Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol*, 677-83.
- Miyamoto Y., Y. K. (2001). Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci*, 750-7.
- Mohammad S. S, J. H. (2016). Symptomatic treatment of children with antiNMDAR encephalitis. *Dev Med Child Neurol*, 376-84.
- Mohn A. R., G. R. (1999). Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*, 427-36.
- Morikawa E, M. H. (1998). Attenuation of focal ischemic brain injury in mice deficient in the epsilon1 (NR2A) subunit of NMDA receptor. *J Neurosci*, 9727-32.
- Mota S. I., F. I. (2014). Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease—a focus on NMDA receptors. *Neuropharmacology*, 16-26.
- Nishizawa, Y. (2001). Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci*, 369-81.
- Olivieri G, C. I. (2016). Autoimmune encephalopathies in children: diagnostic clues and therapeutic challenges. *Neuroimmunol Neuroinflammation*, 147-55.
- Pillai SC, M. S. (2016). Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia*, e7-11.
- Pruss H, D. J. (2010). Retrospective analysis of anti-glutamate receptor (type NMDA) antibodies in patients with encephalitis of unknown origin. *Neurology*, 1735-39.
- Rubio-Agustí I., D. J. (2011). Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov. Disord*, 351-352.
- Rubio-Agustí, I. . (2011). Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov. Disord.*, 351-352.

- Schorge S., C. D. (2003). Studies of NMDA receptor function and stoichiometry with truncated and tandem subunits. *J Neurosci*, 1151-1158.
- Shaw, G. (2018). In the Clinic-Autoimmune Encephalitis: Persistent Cognitive, Neuropsychological Deficits After Anti-NMDAR Encephalitis Require Therapy, Study Suggests. *Neurology today*, 17-20.
- Suleiman J, B. F. (2013). Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*, 1036-45.
- Traynelis, S. F. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, 405-496.
- Tsai G. E., L. P. (2010). Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*, 522-37.
- VanHaerents, S. S. (2014). Early and persistent 'extreme delta brush' in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav Case Rep*, 67-70.
- Vitaliani R, M. W. (2005). Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 594-604.
- Vyklicky, V. K. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiological Research*, 191-203.
- Wright S, H. Y. (2015). N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child*, 521-6.
- Wu LJ, Z. M. (2009). Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics*, 693-702.
- Yuan, H. H. (2009). Control of NMDA receptor function by the NR2 subunit amino-terminal domain. *Journal of Neuroscience*, 12045-12058.
- Zhou Q., S. M. (2013). NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*, 69-75.