



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LCR Y GABINETE EN LOS PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS POR ANTI-NMDAR, EN EL SERVICIO
DE NEUROLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEUROLOGÍA)**

**PRESENTA:
ANTONIO DE JESÚS FERNÁNDEZ ALONSO**

**TUTORES PRINCIPALES
NOEL ISAÍAS PLASCENCIA ÁLVAREZ
LILIA NUÑEZ OROZCO**

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

DR. DR. JORGE EVARISTO ALEJANDRE CRUZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
PROFESORA TITULAR DE POSGRADO EN NEUROLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DR. NOEL ISAÍAS PLASCENCIA ÁLVAREZ
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DR. ANTONIO DE JESÚS FERNÁNDEZ ALONSO
MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

ÍNDICE

AUTORIZACIONES	2
ÍNDICE	3
RESUMEN	5
ABREVIATURAS.	5
INTRODUCCION.	6
ANTECEDENTES.	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	10
JUSTIFICACIÓN.	10
HIPÓTESIS.	11
OBJETIVO GENERAL.	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	11
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	11
Diseño y tipo de estudio.	11
Población de estudio.	122
Universo de trabajo	12
Tiempo de ejecución.	122
Definición del grupo a intervenir.	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	12
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	12
TIPO DE MUESTREO. <small>[L] [S] [E] [P]</small>	12
Muestreo no probabilístico.	12
METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.	13

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.	13
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.	16
Procesamiento y análisis estadístico.	16
ASPECTOS ÉTICOS.	17
Consentimiento informado.	17
Conflicto de intereses.	17
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.	18
RECURSOS HUMANOS.	18
RECURSOS MATERIALES.	18
RECURSOS FINANCIEROS.	18
RESULTADOS	19
CONCLUSIONES	26
APORTACIONES Y BENEFICIOS GENERADOS.	26
APÉNDICES	27
Criterios de encefalitis anti-NMDAR	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	28

RESUMEN

La encefalitis autoinmune por anti-NMDAR, se ha convertido en una de las encefalitis no víricas más comunes en el mundo ocasionando un incremento en la prevalencia de manera exponencial. Se ha reportado que es más frecuente que cualquier etiología vírica individual. En el “proyecto de encefalitis de California” en un estudio de cohorte entre 2007-2011, esta represento la primera causa de encefalitis con un total de 41% vs 38% de etiología viral.¹ . Afecta predominantemente a individuos jóvenes, predominio mujeres 4:1.^{1, 2, 3, 4, 5}. Se ha identificado que la enfermedad viral principalmente por herpes simple parece preceder a la encefalitis por anti- NMDAR hasta en 20% de pacientes.⁶ En México no contamos con estadísticas sobre prevalencia de encefalitis por anti-NMDAR.

La presentación clínica muestra síntomas prodrómicos inespecíficos similares a los de otras encefalitis, posteriormente presenta manifestaciones psiquiátricas, y, conforme evoluciona presenta dificultades en la memoria, trastornos del movimiento, crisis convulsivas, inestabilidad autonómica, e hipoventilación central, llegando a requerir ingreso a UCI.⁶ El diagnóstico se determina con anticuerpos contra NMDAR en LCR, sin embargo, muchos centros hospitalarios no cuentan con este método diagnóstico, o bien la demora en el resultado puede llevar a retraso en el inicio de tratamiento lo que conduce a complicaciones neurológicas que comprometen la vida y la función. Ante esta situación se desarrollaron criterios diagnósticos en 2016 (Tabla 1), posterior a los hallazgos encontrados en el estudio de Maarten J. Titulaer et al en 2013, para sospecha de encefalitis por anti- NMDAR, esto con la finalidad de iniciar el tratamiento de manera oportuna.^{2,7} Siendo a partir de estos estudios que Ramani Balu et al, determinaron una escala funcional a un año en los pacientes que cursaron con encefalitis por anti-NMDAR⁸

ABREVIATURAS.

- CMN: Centro Médico Nacional.
- Anti-NMDAR: Anticuerpos contra el receptor N-Metil-D-Aspartato.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- EEG: Electroencefalograma
- IOT: intubación orotraqueal.

- IRM: Imagen de resonancia magnética
- mRS: Escala de Rankin modificada
- NEOS: Escala funcional

INTRODUCCION.

La encefalitis corresponde a una inflamación del tejido cerebral asociada a disfunción neurológica.⁸ Dado que las causas de encefalitis más frecuentemente reconocidas son las infecciosas, los criterios diagnósticos existentes y las pautas de consenso para la encefalitis asumen un origen infeccioso, sin embargo, en los últimos 10 años se han identificado un número creciente de casos de encefalitis no infecciosas, en su mayoría autoinmunes, sin embargo, algunos de ellos no cumplen con los criterios existentes para esta etiología. Estas formas de encefalitis autoinmune podrían estar asociadas a factores inmunológicos como anticuerpos o bien inmunidad celular contra los antígenos presentes en el parénquima cerebral.^{1,2}

Una de las formas clínicas de encefalitis autoinmune, es la encefalitis por anti-NMDAR, que, desde su descubrimiento en 2007, se ha convertido en una de las encefalitis no víricas más comunes en el mundo ocasionando un incremento en la prevalencia de manera exponencial. Aunque inicialmente se pensó que afectaba principalmente a mujeres adultas jóvenes, a menudo con teratomas asociados, se describió posteriormente en hombres y niños, con frecuencia sin ningún tumor identificable^{1, 4, 9}. Se estima que la incidencia es de aproximadamente 2-3 casos por millón.⁵ En un centro especializado en la epidemiología de las encefalitis, se encontró que era más frecuente que cualquier etiología vírica individual, y representó el 1% de todas las admisiones de adultos jóvenes a una unidad de cuidados intensivos.^{2, 3} En el “proyecto de encefalitis de California” que se estableció en 1998 para estudiar la causa de la encefalitis, y en un estudio de cohorte entre 2007-2011 esta represento

la primera causa de encefalitis con un total de 41% vs 38% de etiología viral.¹ Afecta predominantemente a individuos jóvenes menores de 45 años (media de 21 años), con un predominio de sexo femenino 4:1.^{2, 3, 5}

La presentación clínica de la encefalitis por anti-NMDAR, comienza con síntomas prodrómicos inespecíficos: cefalea, fiebre, náuseas o enfermedades similares a otras encefalitis, conforme evoluciona el cuadro en adultos jóvenes, se presentan alteraciones psiquiátricas (Psicosis, delirios, alucinaciones, agitación, agresión, catatonia, irritabilidad e insomnio) mientras que en personas mayores de 45 años las alteraciones en memoria y conductuales son los síntomas más frecuentes; posteriormente en días o semanas se presentan alteraciones del habla, discinesias, inestabilidad autonómica manifestada como sialorrea, hipertermia, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia, hipoventilación central y finalmente disminución del estado de consciencia. Las crisis convulsivas ocurren en cualquier momento de la enfermedad, aunque se ha mostrado que en hombres jóvenes es el primer síntoma de presentación incluso llegando al estado epiléptico. Un mes después del inicio de los síntomas, el cuadro clínico es similar en la mayoría de los casos, permaneciendo la enfermedad aproximadamente en el 5% de los pacientes de manera monosintomática (ej. Síntomas psiquiátricos^{1, 2, 5, 10, 11,}

Los hallazgos en LCR son pleocitosis linfocítica moderada e hiperproteínoorraquia, que suelen ser negativos en la primera prueba y volverse positivos con la progresión de la enfermedad hasta en 50% de los casos, el EEG muestra una actividad lenta, focal, difusa o epiléptica. La IRM de encéfalo es anormal hasta en el 30% de los pacientes afectados, mostrando hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR, principalmente en la región cortical cerebral o cerebelosa, lóbulo temporal mesial, ganglios basales o tronco cerebral, el PET muestra hipermetabolismo o hipometabolismo en regiones afectadas.^{2, 3, 4, 10, 11}

Dada la complejidad en el diagnóstico diferencial entre las encefalitis; en la encefalitis anti-NMDAR, la mayoría de los casos muestra semejanza en la presentación clínica, hallazgos en LCR y de neuroimagen con otras encefalitis principalmente de origen viral, siendo el estudio confirmatorio, para encefalitis anti-NMDAR la detección de anticuerpos en LCR contra el NMDAR; las pruebas en suero son menos confiables, por los resultados falsos negativos hasta en 14% de los casos para el caso de anti-NMDAR.² Cabe hacer mención que es obligatorio en pacientes que cursaron con encefalitis por herpes simple y que

presentan síntomas recurrentes principalmente neuropsiquiátricos, realizar anti-NMDAR en LCR, ya que hasta el 20 % de estos desarrollan encefalitis por anti NMDA ^{2, 12, 13}. Debido a que la mayoría de los centros hospitalarios no cuenta con este método diagnóstico; y que, en caso de realizarse, el retraso en el resultado implica riesgos para la vida del paciente. Ante esta situación nos encontramos en la necesidad de identificar las diferencias clínicas, de laboratorio y de gabinete por anti-NMDA, en los 5 días de iniciado el cuadro clínico con el fin de iniciar tratamiento de manera oportuna y evitar una catástrofe neurológica en el paciente, así como conocer la incidencia de encefalitis en el CMN 20 de Noviembre con el fin de mejorar la calidad de vida y atención de los derechohabientes.

ANTECEDENTES.

Maarten J. Titulaer et al. Realizaron un estudio observacional multiinstitucional (2007-2012,). Se estudiaron 365 pacientes con anti-NMDAR positivo (1-85 años, mediana 21), 212 eran niños (<18 años). Durante los primeros 24 meses, 394/501 alcanzó un buen resultado (mRS 0-2; mediana de 6 meses), y 30 murieron. A los 24 meses de seguimiento, 204/252 (81%) tuvieron un buen resultado. Los resultados continuaron mejorando hasta 18 meses después del inicio de los síntomas. Los factores predictivos de buen resultado fueron el tratamiento temprano (OR 0.62, IC 0.50-0.76, $p < 0.0001$) y la falta de ingreso en la UCI (OR 0.12, IC 0.06-0.22, $p < 0.0001$). La información clínica fue obtenida por los autores o los médicos de referencia en la etapa aguda de la enfermedad. Sobre la base de las manifestaciones informadas de este trastorno, se clasificaron síntomas en 8 grupos: comportamiento y cognición, memoria, habla, convulsiones, trastorno del movimiento, pérdida de conciencia, disfunción autonómica e hipoventilación central. El estado neurológico se evaluó con la escala modificada de Rankin (mRS). En este estudio solo se evaluaron los resultados de los primeros estudios de IRM, EEG y LCR. Resultados Doscientos treinta y ocho adultos (65%) presentaron problemas de conducta. Dentro de las primeras cuatro semanas de la enfermedad, la mayoría de los pacientes desarrollaron un espectro similar de síntomas independientemente de la edad. Mientras que los trastornos del movimiento fueron más frecuentes en los niños, los déficits de memoria y la hipoventilación

central ocurrieron con mayor frecuencia en los adultos. Durante el primer mes de la enfermedad, 498 de 571 (87%) pacientes desarrollaron cuatro o más de las 8 categorías de síntomas; solo 6 (1%) permanecieron monosintomáticos. La evaluación de la gravedad de la enfermedad mostró que 495/571 pacientes (87%) tenían una mRs máxima de 5, y 435 (435 (77%) fueron ingresados en la UCI. ⁸

Balu et al en 2019 realizaron un estudio observacional retrospectivo con el objetivo Construir un puntaje de calificación que predice la función neurológica 1 año después del diagnóstico de encefalitis anti-receptor de NMDA (NMDAR). **Métodos** Se estudiaron 300 pacientes con información detallada y estado funcional al año. Los factores asociados con un estado deficiente (definido como puntuación de la escala de Rankin modificada ≥ 3) se identificaron e incorporaron en un modelo de regresión logística multivariable. Este modelo se usó para desarrollar una puntuación de predicción de 5 puntos, denominada puntuación del estado funcional de un año de la encefalitis anti-NMDAR. **Resultados** Ingreso a la unidad de cuidados intensivos ($p < 0,001$), retraso del tratamiento > 4 semanas ($p = 0,012$), falta de mejoría clínica en 4 semanas ($p < 0,001$), trastorno del movimiento ($p = 0,001$), hipoventilación central ($p < 0,001$), recuento elevado de glóbulos blancos en el LCR ($p < 0,001$), nivel elevado de proteína del LCR ($p = 0,027$) y IRM anormal ($p = 0,002$) se asociaron con el estado funcional de 1 año en el análisis univariado. El ingreso en la unidad de cuidados intensivos, el retraso del tratamiento > 4 semanas, la falta de mejoría clínica dentro de las 4 semanas, la RM anormal y el recuento de glóbulos blancos en el LCR > 20 células / μL fueron factores predictores independientes para el resultado en el modelo de regresión multivariante. A estas 5 variables se les asignó 1 punto cada una para crear la puntuación NEOS. La puntuación NEOS está fuertemente asociada con la probabilidad de un estado funcional deficiente a 1 año (3% para 0 o 1 punto a 69% para 4 o 5 puntos, $p < 0,001$). **Conclusiones** La puntuación NEOS predice con precisión el estado funcional de 1 año en pacientes con encefalitis anti-NMDAR. Este puntaje podría ayudar a estimar el curso clínico después del diagnóstico y podría ayudar a identificar pacientes que podrían beneficiarse de terapias.⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde el descubrimiento de la encefalitis por anti-NMDAR en 2007 esta se ha convertido en una de las encefalitis no víricas más comunes en el mundo, ocasionando un incremento en la prevalencia de manera exponencial, incluso llegando a ser más frecuente que cualquier encefalitis de etiología vírica individual y que se llega a presentar hasta en el 20% de pacientes que presentaron infección por virus de herpes. Esto representa actualmente un reto diagnóstico para el neurólogo por la semejanza que existe con otras encefalitis en etapas iniciales y que de no iniciar tratamiento en las etapas iniciales puede conducir a un pronóstico desalentador con una alta tasa de discapacidad incluso de la muerte; por lo que, se crearon criterios diagnósticos en el 2016 para la sospecha de esta enfermedad en etapas iniciales con la finalidad de iniciar el tratamiento de manera oportuna y evitar una catástrofe neurológica. Actualmente en México no se cuenta con estudios que permitan diferenciar una encefalitis anti-NMDA de otra en las etapas iniciales, encontrando en la literatura solo reporte de casos.

Así nos planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son las características clínicas de LCR y de gabinete que permitan hacer diagnóstico diferencial entre pacientes encefalitis por anti-NMDAR y otras encefalitis en el CMN 20 de noviembre del ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN.

Actualmente se desconoce en el CMN 20 de noviembre y en México las características clínicas, de LCR y gabinete que permitan hacer un diagnóstico oportuno de pacientes con encefalitis con anti-NMDA, existiendo solo reporte de casos de encefalitis por anti-NMDAR en algunos centros hospitalarios de nuestro país; a pesar de que desde su descubrimiento en el 2007 la encefalitis por anti-NMDAR ha incrementado su incidencia de manera exponencial siendo incluso mayor que la etiología vírica única. En este estudio se obtendrá la información que permita identificar las características clínicas, de LCR y de gabinete en los primeros 5 días de iniciado el cuadro en pacientes que cursan con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDAR ya que en nuestro hospital puede incluso tardar más de 4 semanas en reportarse el resultado de anticuerpos anti-NMDA en LCR que confirma el diagnóstico de encefalitis por anti-NMDAR, esto con la finalidad de iniciar un tratamiento oportuno, lo que nos permitirá ofrecer una mejor calidad y atención y así evitar complicaciones neurológicas severas que

pueden conducir a discapacidad y/o muerte en los pacientes derechohabientes del I.S.S.S.T.E. Además de esto se conocerá el estado funcional de los pacientes que cursan con encefalitis por anti-NMDAR así como conocer la incidencia de casos de encefalitis en el CMN 20 de Noviembre.

HIPÓTESIS.

Al tratarse de un estudio exploratorio no requiere de hipótesis sin embargo para fines del ejercicio planteamos la siguiente:

Las características clínicas, de LCR y gabinete de pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDA del CMN 20 de Noviembre cumplen con los criterios de encefalitis por anti-NMDAR descritos en el 2016

OBJETIVO GENERAL.

Identificar las características clínicas, de LCR y gabinete en pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDAR en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar las características clínicas, de LCR y gabinete en pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDAR.
2. Pronostico funcional a los 6 meses de los pacientes con encefalitis por anti-NMDAR
3. Conocer la Incidencia de encefalitis en el servicio de Neurología en el CMN 20 de Noviembre.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio.

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de encefalitis en el servicio de Neurología Adultos en el CMN 20 de Noviembre en el periodo de noviembre 2010 a noviembre 2019.

Universo de trabajo

- Pacientes con encefalitis por anti-NMDAR
-

Tiempo de ejecución.

6 meses

Definición del grupo a intervenir.

No procede

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes ambos sexos mayores de 18 años
2. Pacientes con encefalitis por anti-NMDAR
3. Pacientes derechohabientes del ISSSTE

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes con expedientes incompletos.

TIPO DE MUESTREO.

Muestreo no probabilístico.

No procede

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- Al ser un estudio exploratorio que incluirá a toda la población de estudio no requiere de cálculo de tamaño de muestra.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable dependiente: Edad, genero, Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva, disfunción del habla, Crisis convulsivas, trastorno del movimiento, Alteración del estado de consciencia, Disfunción autonómica o hipoventilación central, proteínas en LCR, glucosa en LCR y células en LCR, Ingreso a UCI, Retraso en tratamiento mayor a 4 semanas, Falta de mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento, IRM de encéfalo anormal, muerte.

Variable Independiente: Pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDA

Variables por estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Encefalitis por anti-NMDAR	Inflamación del tejido cerebral asociada a disfunción neurológica con anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	Obtenida en expediente clínico	Cualitativa nominal	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años

Genero	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico y encuesta	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva	Trastorno caracterizado por cambios en el comportamiento por afectación cognitivas	Obtenido mediante anamnesis, y exploración neurológica en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Disfunción del habla.	Problemas de comunicación u otras áreas relacionadas tales como las funciones motoras orales.	Obtenido mediante anamnesis, expediente clínico	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Crisis convulsivas		Obtenido mediante anamnesis en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Trastornos de movimiento.	Condición del sistema nervioso que causan contracciones, espasmos, sacudidas, o que dificultan el movimiento (discinesias o rigidez/ posturas anormales)	Obtenido mediante en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No

Alteración del estado de consciencia	Pérdida de capacidad de un individuo para interactuar con el medio que lo rodea.	Obtenido mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Disfunción autonómica o hipoventilación central	Funcionamiento inadecuado del sistema nervioso autónomo o vegetativo con deterioro de las funciones autonómicas corporales	Obtenido mediante anamnesis, y exploración neurológica en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Proteínas en LCR	Concentración de proteínas en LCR	Obtenido mediante expediente clínico	Cuantitativa continua	Normal 15-45 mg/dL
Glucosa en LCR	Concentración de glucosa en LCR	Obtenido mediante expediente clínico	Cuantitativa continua	Normal 45-80 mg/dL
Células LCR	Cantidad de células en LCR	Obtenido mediante expediente clínico	Cuantitativa continua	Normal 0-5 10u/L
Actividad de fondo en EEG	Es la actividad eléctrica generada por el cerebro en condiciones normales	Obtenido mediante expediente clínico	Cualitativa nominal	Delta 0-4 Hz Theta 4-7 Hz Alfa 7-13 Hz. Beta mayor a 13 h
Actividad epileptiforme en EEG	Morfología aguda, disruptiva del ritmo de base	Obtenido mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No
Ingreso a UCI	Paciente que ingresa a área de vigilancia y atención continua	Obtenida mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No

Retraso en tratamiento mayor a 4 semanas	Aplicación de inmunoterapia después 4 semanas de iniciado el cuadro clínico	Obtenida mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No	
Falta de mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento	Persistencia de la sintomatología después 4 semanas del inicio de la inmunoterapia	Obtenida mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No	
IRM anormal encéfalo	Presencia de lesiones anormales en la IRM de encéfalo	Obtenida mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No	
Muerte	Perdida de las funciones vitales	Obtenida mediante expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2.No	

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EMPLEAR.

La información se obtendrá de los datos referidos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalitis y encefalitis por anti-NMDAR dentro del periodo señalado, tanto para la información basal, del procedimiento, así como del seguimiento. Toda la información se concentrará en los formatos de recolección de datos en formato de Excel.

Procesamiento y análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos de las variables y de las características de los pacientes. Se utilizó mediana con valores mínimo y máximo para variables continuas;

mientras que las variables nominales se expresan con proporciones y porcentajes. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico Stata versión 13.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Consentimiento informado.

No aplica por ser un estudio retrospectivo.

Conflicto de intereses.

No existe conflicto de intereses para la realización del estudio

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No aplica

RECURSOS HUMANOS.

1. Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez Medico Adscrito del servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.
2. Dr. Antonio de Jesús Fernández Alonso Residente de 3er año de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E, Investigador Primario, se encargara de la recopilación, seguimiento y análisis de la información además de la interpretación.
3. Dra. Lilia Núñez Orozco revisara el manuscrito y aportara apoyo en los aspectos teóricos del protocolo.

RECURSOS MATERIALES.

Acceso al SIAH para la obtención de los datos.

Computadora personal con el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows para el análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS.

El estudio no requiere recursos financieros adicionales a la atención del derechohabiente.

RESULTADOS

En la base de datos de pacientes del servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, del periodo comprendido entre noviembre de 2010 a noviembre de 2019 se encontraron 42 pacientes con diagnóstico de encefalitis de diferente etiología, dentro de este universo de pacientes, se encontraron 8 pacientes que cumplieron con los datos clínicos, de laboratorio, gabinete para encefalitis por anti NMDAR.

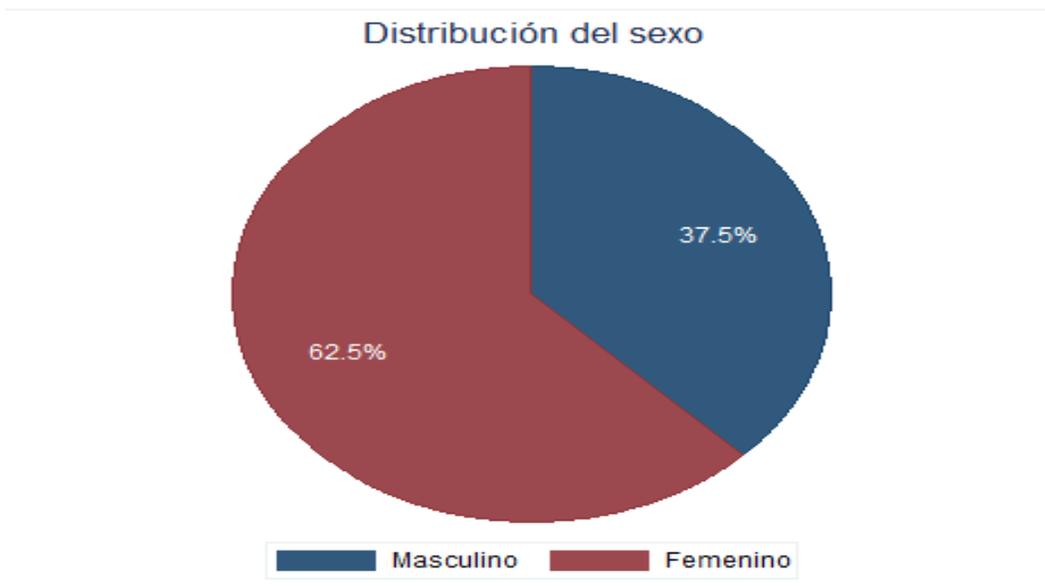
Características generales de los pacientes (Tabla 1).

Se estudiaron 8 pacientes con encefalitis anti NMDA, de los cuales 5 fueron mujeres (62.5%) y 3 hombres (37.5%) (**Gráfica 1**). La mediana de edad fue de 30 años con un rango de 18 a 49 años. El 62.5% de los pacientes tuvieron entre 20 y 39 años (**Gráfica 2**).

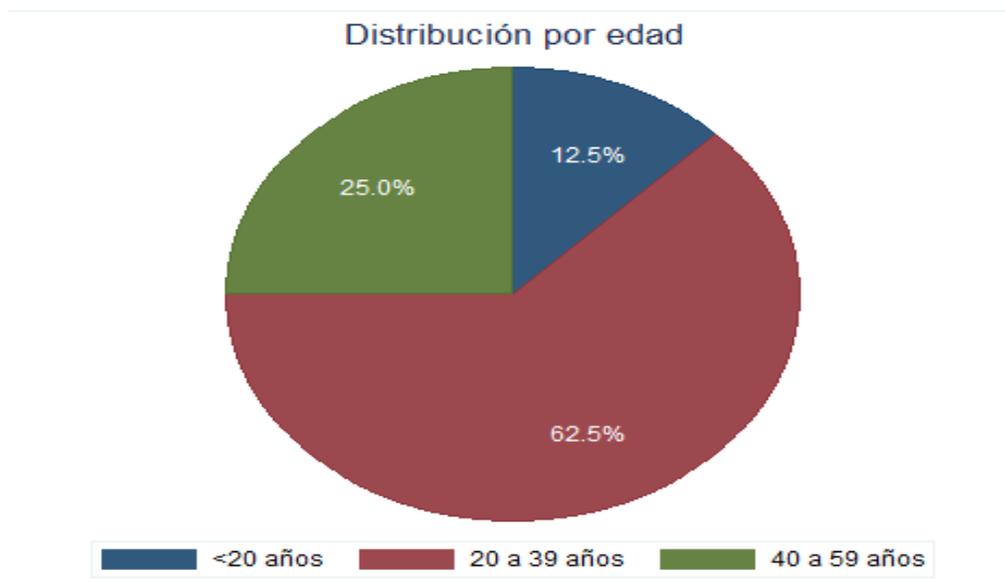
Tabla 1. Características generales de los pacientes con encefalitis anti NMDA

Característica	n=8
Sexo	
Masculino	3 (37.5 %)
Femenino	5 (62.5 %)
Edad, años	30 (18, 49)
Grupo de edad	
<20 años	1 (12.5 %)
20 a 39 años	5 (62.5 %)
40 a 59 años	2 (25 %)

Los datos se muestran como número (%) o o mediana (mínimo, máximo)



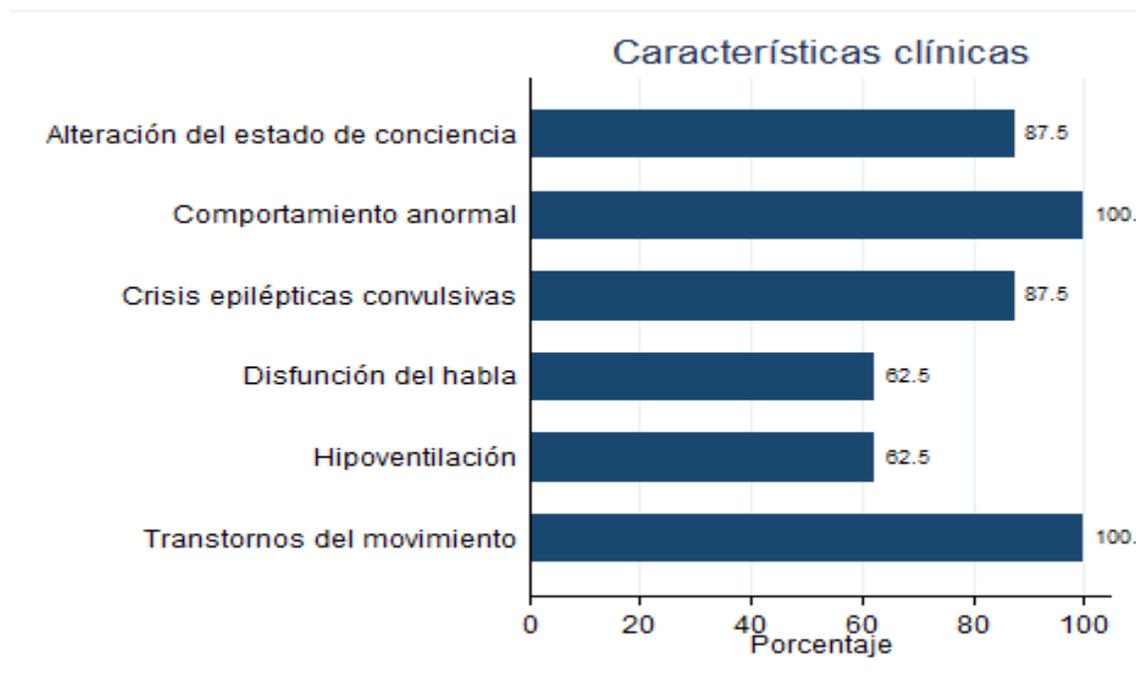
Gráfica 1. Distribución del sexo de los pacientes



Gráfica 2. Grupo de edad de los pacientes.

Cuadro clínico y estudios paraclínicos (Tabla 2).

Todos los pacientes mostraron comportamiento anormal y trastornos del movimiento. La frecuencia de crisis epilépticas convulsivas y alteración del estado de conciencia fue de 87.5%; mientras que la disfunción del habla y la hipoventilación se presentaron en el 62.5% de los pacientes (**Gráfica 3**).

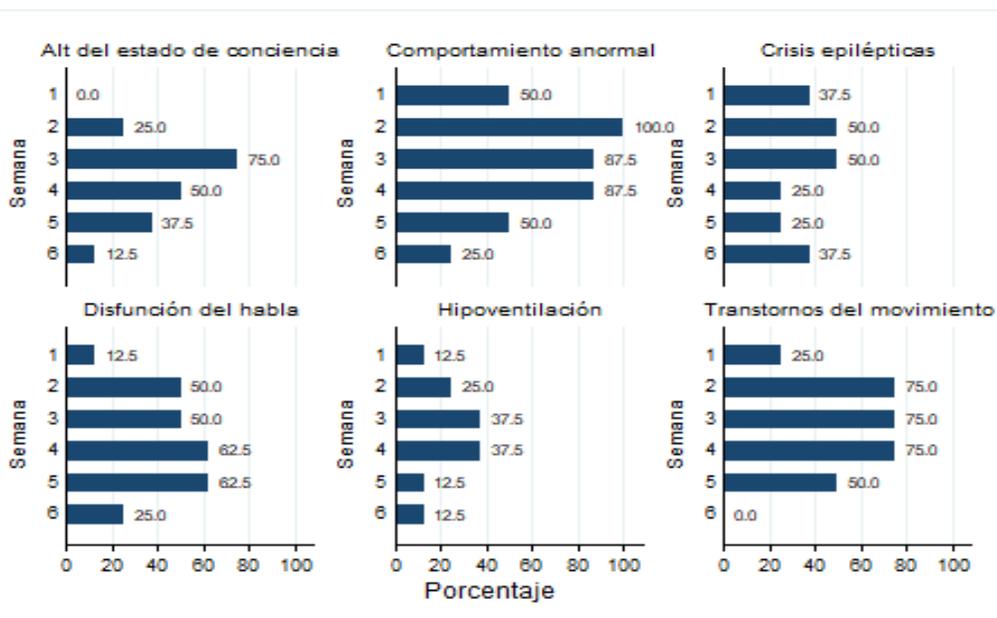


Gráfica 3. Características clínicas de los pacientes

Al observar el comportamiento de las manifestaciones clínicas por semana, se evidenció lo siguiente (**Gráfica 4**):

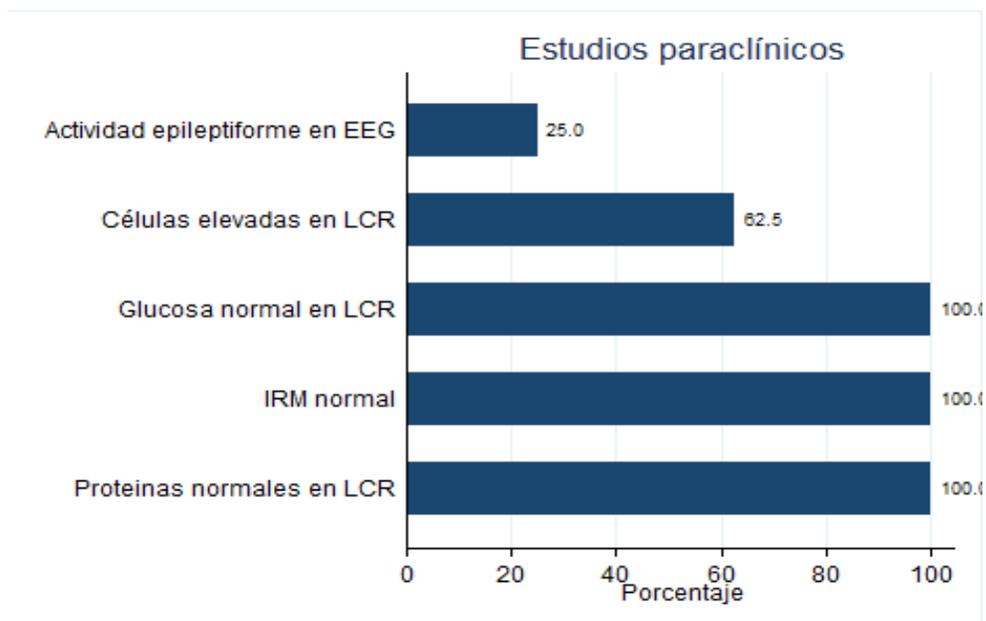
- La alteración del estado de conciencia se presenta con mayor frecuencia en las semanas 3 y 4.
- El 100% de los pacientes presentaron comportamiento anormal en la semana 2, continuando hasta en el 87.5% en las semanas 3 y 4.
- Para las crisis epilépticas, la mitad de los pacientes las presentó en la semana 2 y 3.
- Las semanas 4 y 5 tuvieron frecuencia de 62.5% para trastorno del habla; mientras que los trastornos del movimiento se presentaron en 75% de los pacientes de la semana 2 a la 4.

-La hipoventilación tuvo frecuencias semanales por debajo del 50%, siendo las semanas 3 y 4 las que tuvieron frecuencias de 37.5%.



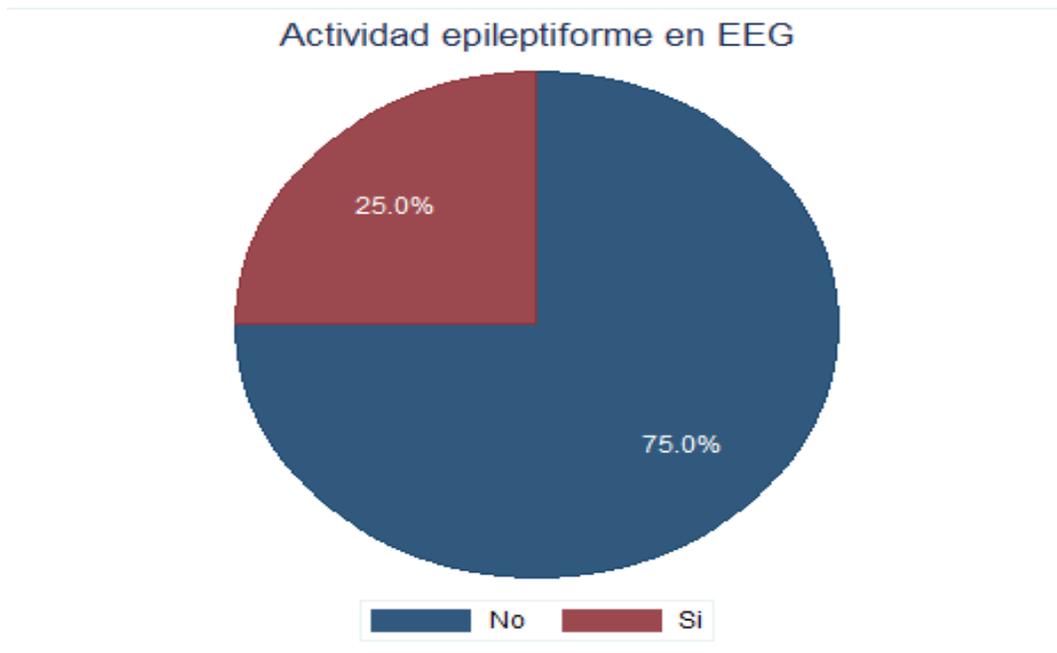
Gráfica 4. Hallazgos clínicos por semana, de los pacientes

El 100% de las muestras de líquido cefalorraquídeo, se encontraron proteínas y glucosa normal. El 62.5% tuvieron celularidad negativa. El 100% de los paciente tuvieron resonancia magnética normal (**Gráfica 5**).



Gráfica 5. Hallazgos paraclínicos

Con relación al electroencefalograma, el 25% de los pacientes presentó actividad epileptiforme (**Gráfica 6**). El 87.5% tuvo ritmo lento generalizado y el 12.5% ondas lentas de predominio anterior.



Gráfica 6. Frecuencia de actividad epileptiforme en EEG

Tabla 2. Cuadro clínico y estudios paraclínicos en los pacientes con encefalitis anti NMDA

Característica	n=8
Características clínica	
• Comportamiento anormal	8 (100 %)
• Transtornos del movimiento	8 (100 %)
• Crisis epilépticas convulsivas	7 (87.5 %)
• Alteración del estado de consciencia	7 (87.5 %)
• Disfunción del habla	5 (62.5 %)
• Hipoventilación	5 (62.5 %)
Líquido cefalorraquídeo	
• Proteínas normales	8 (100 %)
• Glucosa normal	8 (100 %)
• Celularidad elevada	5 (62.5 %)
Resonancia magnética normal	8 (100 %)
Electroencefalograma	
• Ritmo lento generalizado	7 (87.5 %)
• Ondas lentas predominio anterior	1 (12.5 %)
• Actividad epileptiforme en EEG	2 (25 %)

Los datos se muestran como número (%).

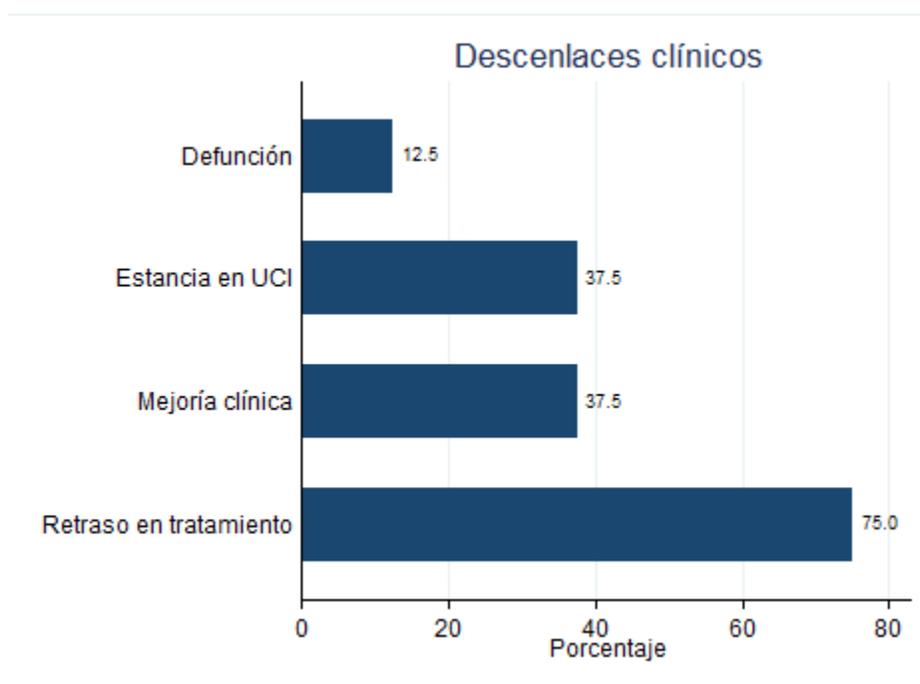
Desenlace clínico de los pacientes con encefalitis (Tabla 3).

El 37.5% de los pacientes tuvo estancia en UCI. El 75% tuvo un retraso en su tratamiento y el 37.5% tuvo mejoría clínica. Únicamente un paciente tuvo como desenlace la muerte (**Gráfica 7**). En la sRM a los 6 meses, el 62.5% de los pacientes presenta un nivel 0, 25 % presenta un nivel 1 y el 12.5% nivel 6.

Tabla 3. Desenlace clínico de los pacientes con encefalitis anti NMDA

Característica	n=8
Estancia en UCI	3 (37.5 %)
Retraso en tratamiento	6 (75 %)
Mejoría clínica	3 (37.5 %)
Defunción	1 (12.5 %)

Los datos se muestran como número (%) o mediana \pm rango intercuartilar.



Gráfica 7. Desenlaces clínicos en los pacientes

CONCLUSIONES

Con base en los resultados estadísticos obtenidos de la prueba podemos concluir que:

1. Se cumple con la hipótesis en la que las características clínicas, de LCR y gabinete de pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDA del CMN 20 de Noviembre cumplen con los criterios de encefalitis por anti-NMDAR descritos en el 2016
2. Se cumple con los objetivos de la investigación sobre la incidencia de encefalitis en el servicio de Neurología , características clínicas, de LCR y gabinete así como el pronóstico funcional a 6 meses en sMR en pacientes con diagnóstico de encefalitis por anti-NMDAR en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.
3. Se logra identificar tiempo promedio de presentación de algunos signos clínicos,
4. No se logró encontrar signos prodromáticos específicos en los primeros 5 días de iniciado el cuadro clínico, que orienten a una encefalitis autoinmune por anti-NMDAR

APORTACIONES Y BENEFICIOS GENERADOS.

Con la información aportada por esta tesis esperamos tener una herramienta auxiliar en el diagnóstico oportuno de encefalitis por anti-NMDAR con la finalidad de iniciar un tratamiento inmediato y así reducir las complicaciones y secuelas o incluso la muerte en los pacientes afectados por esta patología

APÉNDICES

TABLA 1: Criterios diagnósticos para encefalitis por anti-NMDAR

Se puede hacer un diagnóstico cuando se cumplen los tres criterios siguientes:

1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos cuatro de los seis grupos principales de síntomas siguientes:
 - Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva
 - Disfunción del habla (habla presionada, reducción verbal, mutismo)
 - Convulsiones
 - Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez / posturas anormales
 - Disminución del nivel de conciencia.
 - Disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio:
 - EEG anormal (actividad lenta o desorganizada focal o difusa, actividad epiléptica o brocha delta extrema)
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
3. Exclusión razonable de otros trastornos.

El diagnóstico también se puede hacer en presencia de tres de los grupos de síntomas anteriores acompañados de un teratoma sistémico

Encefalitis definitiva del receptor anti-NMDA *

El diagnóstico se puede hacer en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1, † después de una exclusión razonable de otros trastornos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Juan Pablo Collao Parra, César Romero Urra et al. «Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas.» *Rev Med Chile*, 2016: 351-361.
2. Francesc Graus, Maarten J Titulaer et al. «A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.» *Lancet Neurology*, 2016: 391–404.
3. Josep Dalmau, M.D., Ph.D., and Francesc Graus, M.D., Ph.D. «Antibody-Mediated Encephalitis.» *The new england journal of medicine*, 2018: 840-851.
4. David S Younger, et al. «Autoimmune encephalitides.» *Elsevier*, 2019: 359-381.
5. M. Guasp, H. Ariño, J. Dalmau. «Encefalitis autoinmunes.» *revista de neurologia*, 2018.
6. Divyanshu Dubey, Sean J. Pittock, et al. «Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a Comparison to Infectious Encephalitis.» *ANN NEUROL* , 2018: 166-177.
- 7.- Maarten J. Titulaer, Lindsey McCracken, et al. «Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study.» *Lancet Neurology*, 2013: 157-165.
8. Ramani Balu, Lindsey McCracken, Eric Lancaster et al. «A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis.» *Neurology journal*, 2019: 242-252.
9. Mary S. Gable, Heather Sheriff, Josep Dalmau et al. «The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project.» *Clinical Infectious Diseases* , 2012: 899-904.
- 10.- Chih-Hsiang Lin, Yan-Ting Lu, Chen-Jui Ho, et al. «The Different Clinical Features Between Autoimmune and Infectious Status Epilepticus.» *Frontiers in Neurology*, 2019: 1-9.
12. Thais Armangue, Frank Leypoldt, et al. «Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis.» *Current opinion Neurology*, 2014: 361-368.
13. A. Al-Ansari , N. P. Robertson. «Autoimmune encephalitis: frequency and prognosis.» *Journal of Neurology* , 2019: 1287-1289.