



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**Hallazgos en electroencefalograma cuantitativo en pacientes con encefalitis contra
receptor N-Metil-D-Aspartato**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN Neurofisiología Clínica

PRESENTA

César Alejandro David Cancino

TUTOR DE TESIS

Daniel San Juan Orta



Ciudad de México, febrero 2022



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.

CONTENIDO

Introducción	3
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	4
Justificación	4
Hipótesis	4
Objetivo General	5
Objetivos específicos	5
Diseño	5
Universo	5
Materiales y métodos	5
Criterios de inclusión	6
Criterios de exclusión	6
Descripción operacional de variables	6
Análisis estadístico	8
Resultados	8
Discusión	8
Conclusiones	9
Referencias bibliográficas	10

Introducción y Antecedentes

La encefalitis contra receptor anti N-Metil-D-Aspartato (NMDA) es una encefalitis aguda causada por una reacción autoinmune mediada por anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 del receptor glutamatérgico NMDA (Dalmau *et al.*, 2008; Gresa-Arribas *et al.*, 2014). En cuanto a la sintomatología y el cuadro clínico, aproximadamente el 90% de los pacientes presentan síntomas neuropsiquiátricos, ya sea al inicio de la enfermedad o durante el transcurso de la misma (Kayser *et al.*, 2013), y hasta el 70% tienen crisis epilépticas (focales o generalizadas) en el transcurso de la misma (Titulaer *et al.*, 2013); otros síntomas que característicamente se manifiestan durante el curso clínico son: disfunción autonómica, trastornos del movimiento (e.g. discinesias oromandibulares), trastornos del sueño, y alteración del estado de conciencia (Linnoila, Rosenfeld y Dalmau, 2014). Es la forma más común de encefalitis autoinmune por receptor de superficie (Dalmau y Grass, 2018), constituye hasta el 1% de todos los ingresos de adultos jóvenes en unidades de terapia intensiva (Prüss *et al.*, 2010). Afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes, con una preponderancia por afección hacia el sexo femenino en edad reproductiva 4:1 (Titulaer *et al.*, 2013). A pesar de que el diagnóstico temprano mejora sustancialmente el pronóstico y reduce significativamente la morbilidad (Titulaer *et al.*, 2013), hay una ausencia importante de biomarcadores específicos y sensibles (Wang *et al.*, 2015).

Diversas series de casos descriptivas han encontrado que el electroencefalograma (EEG) es anormal en hasta el 90% de los pacientes (Irani *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2017; Gillinder *et al.*, 2019; Gómez Ávila *et al.*, 2020). Se han descrito múltiples patrones de anomalías en el electroencefalograma, siendo la disfunción generalizada la alteración más común, observándose en un rango de entre el 72% y el 87% de los casos (Gillinder *et al.*, 2019; Gómez Ávila *et al.*, 2020). Así mismo, la actividad epileptiforme y las crisis electrográficas se observan de manera relativamente frecuente en un electroencefalograma convencional de rutina, observándose en entre el 15% y el 50% de los registros (Irani *et al.*, 2010; Gillinder *et al.*, 2019; Gómez Ávila *et al.*, 2020). La actividad delta rítmica generalizada (GRDA) se ha asociado con la aparición de trastornos del movimiento durante algún punto del curso de la enfermedad (Jeannin-Mayer *et al.*, 2019), y la ausencia de actividad epileptiforme en regiones temporal y parietal se asocia a hospitalización prolongada (Gómez Ávila *et al.*, 2020). El Extreme Delta Brush (EDB), un patrón electroencefalográfico caracterizado por actividad lenta rítmica en rango delta (1-3 Hz) con actividad rápida superpuesta con frecuencias de entre 20 y 30 Hz, es un patrón altamente específico para encefalitis anti-NMDA que se ha asociado a peor pronóstico, hospitalización más prolongada, mayor número de días de monitoreo electroencefalográfico continuo, y peor desenlace funcional (Schmitt *et al.*, 2012), lo cual ha sido recientemente validado por otro estudio (Moise *et al.*, 2021). Sin embargo, hay evidencia muy escasa con un bajo número de muestra que han analizado la utilidad del electroencefalograma cuantitativo en el diagnóstico y pronóstico en estos pacientes. (Foff *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2018), por lo que estos hallazgos deben ser validados y replicados, y estudios exploratorios para otros

biomarcadores en electroencefalograma cuantitativo sensibles, específicos y tempranos en este tipo de encefalitis deben ser realizados.

Planteamiento del problema

Existen biomarcadores sensibles, específicos y temprano en electroencefalograma cualitativo en encefalitis anti-NMDA, sin embargo existen estudios exploratorios con muestras pequeñas que sugieren que hay presencia de los mismos en electroencefalograma cuantitativo, pero éstos no han sido validados ni realizados con muestras grandes para determinar si existen estos biomarcadores en este tipo de estudio. La importancia de estos hallazgos radica en el hecho de que el electroencefalograma cuantitativo tiene menor variabilidad interobservador, menor variabilidad intraindividuo, se procesa en pocos minutos y tiene mayor sensibilidad en la determinación de bandas de frecuencia que el electroencefalograma cualitativo convencional. De igual forma, no existen estudios con muestras grandes comparando estos hallazgos con un grupo control, ni correlacionándolos con el desenlace clínico.

Justificación

Existe evidencia, basada en estudios pequeños y con bajo número de muestra, que sugiere que existen en el electroencefalograma cuantitativo biomarcadores específicos, sensibles, tempranos y que tienen correlación con el desenlace clínico en pacientes con encefalitis anti-NMDA. Estos hallazgos cobran particular relevancia debido a que este estudio es rápido, de bajo costo, accesible y con baja variabilidad interobservador, así mismo que detecta modificaciones antes de su aparición evidente en el EEG cualitativo. Por todo lo antes mencionado, puede ser fácilmente aplicado en el contexto clínico de cualquier paciente con cuadro clínico sugestivo de encefalitis, puede reducir el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, orientar al posible pronóstico, y facilitar el inicio de la terapia desde etapas más tempranas de la enfermedad, con la subsecuente reducción de la morbimortalidad.

Sin embargo, estos hallazgos deben ser validados por estudios con mayor número de muestra, y en una comparativa con pacientes que tengan encefalitis de otra etiología, por lo que el objetivo de este estudio es cubrir dicha limitación en el estudio electroencefalográfico cuantitativo en pacientes con encefalitis anti-NMDA.

Hipótesis

Los hallazgos en electroencefalograma cuantitativo tienen valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con encefalitis anti-NMDA y son útiles para diferenciar

encefalitis anti-NMDA de otras encefalitis, y tienen correlación con el desenlace del paciente.

Objetivo general

Describir los hallazgos en electroencefalograma cuantitativo en pacientes con encefalitis anti-NMDA y compararlos con dichos hallazgos en otras encefalitis, para determinar su valor diagnóstico en un solo centro en México.

Objetivos específicos

Describir los hallazgos en electroencefalograma cuantitativo en pacientes con encefalitis anti-NMDA y determinar si existen parámetros que tengan correlación con el desenlace clínico.

Diseño

Estudio retrospectivo observacional descriptivo de casos y controles.

Población de estudio y universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico final de encefalitis anti-NMDA y encefalitis por otras etiologías atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Materiales y métodos

Se realizará revisión tanto de todos los estudios electroencefalográficos entre 2012 – 2021 de pacientes con encefalitis anti-NMDA, así como de encefalitis de otras etiologías no estructurales ni bacterianas, como de expediente clínico con el fin de recolectar características sociodemográficas y clínicas del ingreso, egreso y seguimiento. Se tomarán diversas mediciones cuantitativas, tanto las previamente descritas por otros autores (tasa de poder beta/delta), como otras mediciones exploratorias; dichas mediciones cuantitativas se harán con el uso de Persyst software. Una vez obtenidos los datos se registrarán en una base de datos en Excel y se realizará el análisis estadístico con SPSS.

Se creará la base de datos en Excel, posteriormente se analizará en el programa estadístico SPSS versión 24.0. Luego se ejecutará medidas de tendencia central y de dispersión con un nivel de significancia definido con un $p < 0.005$. Intervalos de confianza del 95%. Utilizando en el procesamiento estadístico análisis de homogeneidad con el estadístico Chi cuadrado, para comparar la frecuencia de los hallazgos cuantitativos electroencefalográficos por género y edad, además

relacionarlos si existe dependencia de la escala de Rankin modificado y variables clínicas de inicio de la enfermedad.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 15 años, que cumplan criterios diagnósticos de encefalitis anti-NMDA (Graus *et al.*, 2016), con expediente clínico completo, con realización de electroencefalograma en las primeras 72 horas de ingreso.

Criterios de exclusión

Expediente incompleto, traslado a otra institución, ausencia de electroencefalograma en las primeras 72 horas.

Encefalitis por etiología bacteriana o estructural.

Descripción operacional de las variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Patrón electroencefalográfico	Patrón electroencefalográfico observado	Tipo de hallazgo en el EEG	Cualitativa nominal politémica	1. EEG normal 2. Disfunción generalizada 3. Disfunción focal 4. Extreme Delta Brush 5. Crisis electrográficas 6. Actividad epileptiforme interictal
Desenlace funcional al seguimiento	Desenlace funcional al seguimiento	Se medirá con escala de Rankin modificado	Cuantitativa discreta	0. Sin síntomas 1. Sin discapacidad significativa 2. Ligera discapacidad 3. Moderada discapacidad 4. Discapacidad moderada a severa 5. Discapacidad severa

Mortalidad	Mortalidad	Mortalidad durante estancia hospitalaria	Cualitativa dicotómica	0. Sí 1. No
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Síntomas iniciales	Síntomas a la presentación clínica	Tipo de anomalía clínica a la presentación	Cualitativa nominal politómica	1. Síntomas neuropsiquiátricos 2. Deterioro del estado alerta 3. Crisis clínicas 4. Inestabilidad autonómica 5. Hipoventilación
Funcionalidad al ingreso	Estado funcional al ingreso	Se medirá con escala de Rankin modificado	Cuantitativa discreta	0. Sin síntomas 1. Sin discapacidad significativa 2. Ligera discapacidad 3. Moderada discapacidad 4. Discapacidad moderada a severa 5. Discapacidad severa
Edad	Años cumplidos al ingreso	Años de vida cumplidos al ingreso	Cuantitativa continua	Años de vida
Sexo	Caracterización fenotípica que diferencia hombre de mujer	Femenino. Masculino.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo desde el inicio de la sintomatología	Tiempo de evolución clínica	Cuantitativa continua	Tiempo en semanas desde el primer síntoma

Análisis estadístico

Se creará la base de datos en Excel, posteriormente se analizará en el programa estadístico SPSS versión 24.0. Luego se ejecutará medidas de tendencia central y de dispersión con un nivel de significancia definido con un $p < 0.005$. Intervalos de confianza del 95%. Utilizando en el procesamiento estadístico análisis de homogeneidad con el estadístico Chi cuadrado, para comparar la frecuencia de los patrones electroencefalográficos por género y edad, además relacionarlos si existe dependencia de la escala de Rankin modificado y variables clínicas de inicio de la enfermedad.

Resultados

Se analizaron los estudios electroencefalográficos y revisión de expedientes clínicos de 88 casos y 117 controles. 112 pacientes fueron mujeres (55%) y 93 (45%) fueron hombres. La media de edad fue de 25.9 años (15-55 años). Dos pacientes fallecieron: uno por estado epiléptico y uno por disautonomía. El EEG fue anormal en 92.5% de los pacientes. El enlentecimiento generalizado fue el hallazgo anormal más frecuentemente observado en un 87.5% de los casos en ambos sexos, siendo los patrones severos (52.5%) y moderado (35%) los más comúnmente observados.

Los hallazgos en EEG cuantitativo se observó una mayor tasa de poder beta/delta ($p = 0.018$), beta/alfa ($p = 0.011$), gamma/beta ($p = 0.004$) y alfa ($p = 0.001$) como un biomarcador consistente para diferenciar el grupo de pacientes con encefalitis antiNMDA respecto a pacientes en el grupo control.

Discusión

Los hallazgos encontrados demuestran congruencia con los datos previamente publicados respecto a la utilidad de distintas métricas en EEG cuantitativo para diferenciar de manera temprana y específica pacientes con encefalitis antiNMDA respecto a pacientes de otros tipos de encefalitis. Esto cobra particular relevancia debido a que las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser similares y la diferenciación entre una entidad y otra muchas veces recae en la identificación de biomarcadores costosos, de lento procesamiento y de difícil acceso en nuestro medio.

Las métricas en EEG cuantitativo con valor y significancia clínica y estadística son fáciles de obtener, de bajo costo, con potencial para ser ampliamente utilizadas y de rápida obtención de resultados, por lo que deben realizarse estudios de validación subsecuentes de nuestros hallazgos los cuales prometen optimizar el diagnóstico de estos pacientes.

Conclusión

La importancia de la identificación temprana de esta patología radica en la significativa reducción en la morbilidad con un inicio de tratamiento temprano, así como la reducción de secuelas tanto cognitivas como de otra índole, y una reducción de la tasa de conversión a pacientes epilépticos. Debido a todo lo antes mencionado, el hallazgo de un biomarcador temprano, altamente específico y de fácil acceso puede tener potencial para la mejoría en la atención global de estos pacientes y de reducción de morbilidad y costos de atención a largo plazo.

Referencias bibliográficas

- Acharya, J. N. *et al.* (2016) 'American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG', *33*(4), pp. 312–316. doi: 10.1097/WNP.0000000000000317.
- Acharya, J. N. and Hani, A. (2016) 'American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature', *33*(4), pp. 2–5. doi: 10.1097/WNP.0000000000000316.
- Dalmau, J. *et al.* (2008) 'Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies', *The Lancet Neurology*, *7*(12), pp. 1091–1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- Dalmau, J. and Graus, F. (2018) 'Antibody-Mediated Encephalitis', *New England Journal of Medicine*, *378*(9), pp. 840–851. doi: 10.1056/nejmra1708712.
- Foff, E. P. *et al.* (2017) 'EEG Findings May Serve as a Potential Biomarker for Anti-NMDA Receptor Encephalitis', *Clinical EEG and Neuroscience*, *48*(1), pp. 48–53. doi: 10.1177/1550059416642660.
- Gillinder, L. *et al.* (2019) 'EEG findings in NMDA encephalitis – A systematic review', *Seizure*, *65*(October 2018), pp. 20–24. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.015.
- Gómez Ávila, F. A. *et al.* (2020) 'EEG Findings and Releases From Hospital for Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis', *Journal of Clinical Neurophysiology*, Publish Ah(00), pp. 1–6. doi: 10.1097/wnp.0000000000000720.
- Graus, F. *et al.* (2016) 'A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis', *The Lancet Neurology*, *15*(4), pp. 391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- Gresa-Arribas, N. *et al.* (2014) 'Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study', *The Lancet Neurology*, *13*(2), pp. 167–177. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- Irani, S. R. *et al.* (2010) 'N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: Temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes', *Brain*, *133*(6), pp. 1655–1667. doi: 10.1093/brain/awq113.
- Jeannin-Mayer, S. *et al.* (2019) 'EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns', *Clinical Neurophysiology*, *130*(2), pp. 289–296. doi: 10.1016/j.clinph.2018.10.017.
- Jiang, N. *et al.* (2018) 'Features and prognostic value of quantitative electroencephalogram changes in critically ill and non-critically ill anti-NMDAR encephalitis patients: A pilot study', *Frontiers in Neurology*, *9*(OCT). doi: 10.3389/fneur.2018.00833.
- Kayser, M. S. *et al.* (2013) 'Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis', *JAMA Neurology*, *70*(9), pp. 1133–1139. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3216.

Linnoila, J. J., Rosenfeld, M. R. and Dalmau, J. (2014) 'Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis', *Seminars in Neurology*, 34(4), pp. 458–466. doi: 10.1055/s-0034-1390394.

Moise, A. M. *et al.* (2021) 'Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis', *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 38(2), pp. 124–129. doi: 10.1097/WNP.0000000000000654.

Prüss, H. *et al.* (2010) 'Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin', *Neurology*, 75(19), pp. 1735–1739. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06.

Schmitt, S. E. *et al.* (2012) 'Extreme delta brush receptor encephalitis', *Neurology*, 79, pp. 1094–1100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.

Sinha, S. R. *et al.* (2016) 'American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Electroencephalography', 33(4), pp. 303–307. doi: 10.1097/WNP.0000000000000308.

Titulaer, M. J. *et al.* (2013) 'Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study', *The Lancet Neurology*, 12(2), pp. 157–165. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.

Wang, J. *et al.* (2015) 'Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis', *Journal of the Neurological Sciences*, 353(1–2), pp. 81–83. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.009.

Zhang, Y. *et al.* (2017) 'Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China', *Clinical Neurophysiology*, 128(7), pp. 1227–1233. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.015