



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTÓLOGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA “MANUEL VELASCO SUAREZ”

Factores pronósticos clínicos, paraclínicos y terapéuticos para el desarrollo de Epilepsia en Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Anti-NMDA en pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestría en Ciencias Médicas

PRESENTA:
Laura Elena Hernández Vanegas

TUTOR:
Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
Dr. Jose Luis Soto Hernandez
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”
Dr. Fiacro Jimenez Ponce
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Dra. Ana Luisa Velasco Monroy
Hospital General de México “Eduardo Liceaga”
Dr. Erwin Chiquete Anaya
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, 15 de marzo del 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Factores pronósticos clínicos, paraclínicos y terapéuticos para el desarrollo de
Epilepsia en Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Anti-NMDA en pacientes del
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**

INDICE

Lista de abreviaturas	3
Resumen de la investigación propuesta	4
1. Antecedentes	6
1.1 Epilepsia Generalidades	6
1.1.1 Crisis agudas sintomáticas	6
1.1.2 Definición Epilepsia	6
1.1.3 Inicio y Retiro de Fármacos Antiepilépticos en Epilepsia	8
1.2 Epilepsias de Etiología Inmune	8
1.2.1 Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA	11
1.2.1.1 Diagnóstico	13
1.2.1.2 Receptor de N-metil-D-aspartato	14
1.2.1.3 Fisiopatología de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR	14
1.2.1.4 Tratamiento para encefalitis	16
1.2.1.5 Crisis Epilépticas y Epilepsia en Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos anti-NMDA	16
1.2.1.6 Pronóstico de la Encefalitis Autoinmune por anticuerpos anti-NMDA	19
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
2.1 Pregunta de Investigación	21
3 JUSTIFICACION	21
4 HIPOTESIS	21
5 OBJETIVOS	21
5.1 Objetivos primarios	21
5.2 Objetivos secundarios	22
6 METODOLOGIA	22
6.1 Diseño	22
6.2 Población y Muestra	22
6.3 Tamaño de la muestra	22
6.4 Criterios de selección del estudio	22
6.4.1 Criterios de Inclusión	22
6.4.2 Criterios de Exclusión	23
6.4.3 Criterios de Eliminación	23
6.5 Variables	23
6.6 Análisis estadístico	31
7 CONSIDERACIONES ETICAS	31

8	CONSIDERACIONES FINANCIERAS	31
9	RESULTADOS	32
9.1	Características clínicas de los pacientes	32
9.2	Características de las crisis epilépticas en la etapa aguda de la enfermedad	32
9.3	Resultados de estudios paraclínicos: LCR, EEG, IRM y PET	34
9.4	Tratamiento dirigido a la enfermedad en la etapa aguda	35
9.5	Fármacos antiepilépticos en el periodo agudo de la enfermedad	36
9.6	Requerimiento de terapia intensiva en la etapa aguda	37
9.7	Factores de Riesgo Asociados a la presencia de crisis epilépticas a los 6 meses de evolución.	37
9.8	Factores de Riesgo asociados a la presencia de crisis epilépticas entre los 6 a los 24 meses de seguimiento	41
10	DISCUSION	41
11	CONCLUSIONES	45
12	REFERENCIAS	45

LISTA DE ABREVIATURAS

- APE-** *Antibody prevalence in epilepsy*
- CDFB-** Crisis distónicas faciobraquiales
- CE-** Crisis epilépticas
- CPCP-** Cáncer pulmonar células pequeñas
- EEG-** electroencefalograma
- EL-** encefalitis límbica
- ELT-** Epilepsia lóbulo temporal
- FAEs -** Farmácos antiepilépticos
- FLAIR-** *Fluid attenuated inversion recovery*
- GABA-** ácido gamma amino butírico
- GTE-** *Grand Total EEG Score*
- ILAE-** Liga Internacional contra la Epilepsia
- INNN-** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- IRM-** Imagen de Resonancia Magnética
- LCR-** líquido cefalorraquídeo
- LGI1-** *leucine-rich glioma inactivated -1*
- NEOS-** *NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status*
- NMDA** N-metil-D-aspartato
- NORSE** Estado epiléptico refractario de recién inicio
- PERM** Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonias
- PET-** Tomografía por emisión de positrones
- SE-** Estado Epiléptico
- UTI-** unidad de terapia intensiva

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Antecedentes: Las crisis epilépticas en la etapa aguda de la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) se presentan entre el 70 al 80% de los pacientes. Existe poca información sobre el desarrollo de epilepsia después la etapa activa de la enfermedad.

Objetivo: Identificar las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas que se asocian con el desarrollo de epilepsia en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el receptor de NMDA en una cohorte de pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Metodología: Cohorte de pacientes diagnosticados entre marzo 2015 a diciembre del 2019 que cumplieran mínimo año de seguimiento. Se evaluaron las variables clínicas, paraclínicas y terapéuticas para identificar factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia. Los factores de riesgo para la persistencia de crisis a 6 meses fueron identificados con un análisis univariado y regresión logística. La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia se realizó por una regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados Se incluyeron 57 pacientes, treinta y cuatro (59.5%) hombres, con una mediana de 16 años (min 15 – max 55), mediana de tiempo de seguimiento de 31 meses (min 12- max 60). Cuarenta y seis (80.70%) presentaron crisis epilépticas en el periodo agudo de la enfermedad, de los cuales 7 continuaban con crisis epilépticas a 6 meses de seguimiento. La presencia de crisis epilépticas a 6 meses de evolución se asoció con: primer síntoma crisis epilépticas (P=0.007, RR 10.235, IC 1.343-77.97), crisis focal motora con preservación de la consciencia (p=0.020, RR 5.48, IC 1.48-20.27), LCR con hiperproteínorraquia (p=0.020, RR 6.150, IC 1.901-19.90). Como factor de protección se encuentra el inicio con síntoma psiquiátrico o cognitivo (p=0.005, RR 0.08, IC 0.012-0.676). Entre los 6 a 24 meses, 4 (7%) pacientes persistieron crisis no provocadas. No se reportaron crisis epilépticas después de 20 meses de seguimiento. No se documentó ningún factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia.

Conclusiones. Las crisis epilépticas durante la etapa aguda de la encefalitis anti-NMDA tienden a remitir después de concluida la fase activa de la enfermedad, únicamente 7% de los pacientes persistieron con crisis epilépticas no provocadas, todas las crisis epilépticas remitieron después de 20 meses de seguimiento. No se identificaron factores de riesgo para la persistencia de las crisis epilépticas.

1. ANTECEDENTES

1.1. Epilepsia Generalidades

1.1.1. Crisis agudas sintomáticas

La crisis aguda sintomática es la que ocurre en relación con una patología sistémica o en asociación temporal cercano a un insulto al cerebro. El tiempo para considerar a una crisis epiléptica como sintomática aguda depende de la etiología, en el caso del traumatismo craneoencefálico, enfermedad vascular cerebral, cirugía cerebral, encefalopatía anoxo-isquémica, o una infección del sistema nervioso central se estima dentro de los primeros 7 días del inicio del evento.⁽¹⁾ En el caso de las crisis epilépticas que se presentan durante la fase activa de una encefalitis autoinmune, se ha llegado al consenso de clasificarlas como crisis sintomáticas agudas, sin considerar la duración ya que esta puede durar de días a meses.⁽²⁾

Las crisis agudas sintomáticas son diferentes a las crisis epilépticas no provocadas. En la crisis sintomática aguda existe un evento cercano en tiempo que se puede distinguir, y la posibilidad de recurrencia es mínima. La mayoría de los individuos con crisis agudas sintomáticas no requieren tratamiento a largo plazo una vez resuelta la etiología. Las crisis epilépticas no provocadas, son una característica de la epilepsia, y el término se refiere a las crisis epilépticas que ocurren en ausencia de una condición evidente responsable.^(1,3)

1.1.2. Definición Epilepsia

La epilepsia se define como la presencia de dos o más crisis epilépticas no provocadas con más de 24 horas de diferencia; o una crisis epiléptica no provocada con la probabilidad de presentar crisis epilépticas recurrentes superior al 60% en los próximos 10 años; o en presencia de un síndrome epiléptico específico.⁽³⁾

La epilepsia tiene una prevalencia actual de 65 millones de personas, aproximadamente el 10% de la población presentará una crisis epiléptica en su vida.⁽⁴⁾ Las personas con epilepsia se encuentran expuestas a estigma, efectos secundarios de los medicamentos e incremento de la mortalidad. La mortalidad puede estar directamente relacionada con los efectos de las crisis epilépticas (muerte súbita, ahogamiento, accidentes, caídas o quemaduras) o por efectos indirectos (suicidio, efectos adversos de los fármacos,

etc).⁽⁵⁾ La farmacoresistencia en epilepsia hace referencia a la presencia de crisis epilépticas a pesar del uso de 2 o más fármacos antiepilépticos (FAEs), en mono o politerapia, en dosis adecuada y con una indicación correcta para el tipo de crisis epilépticas.⁽⁶⁾

Las crisis epilépticas se definen como la ocurrencia transitoria de signos y síntomas debido a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro.⁽⁷⁾ La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en Inglés) en el 2017, a través de la Comisión de Clasificación y Terminología, propuso una actualización de la clasificación para las crisis epilépticas y epilepsias (Figura 1). El primer nivel de la clasificación comprende a las crisis epilépticas, las cuales se pueden clasificar como focales, generalizadas, desconocido o no clasificable. En un segundo nivel se clasifica la enfermedad según el tipo de crisis epilépticas que presenta (Figura 2). En todos los niveles se debe considerar la etiología de la epilepsia, actualmente las etiologías se organizan en 6 grupos: genético, estructural, metabólico, inmune, infeccioso y desconocido.⁽⁸⁾ Identificar una etiología inmune tiene implicaciones en la fisiopatología, terapéuticas y pronósticas, por lo cual se debe distinguir entre las crisis sintomáticas agudas de etiología autoinmune y la epilepsia autoinmune.⁽²⁾

Figura 1. Resumen del esquema de la clasificación de las crisis epilépticas ⁽⁷⁾

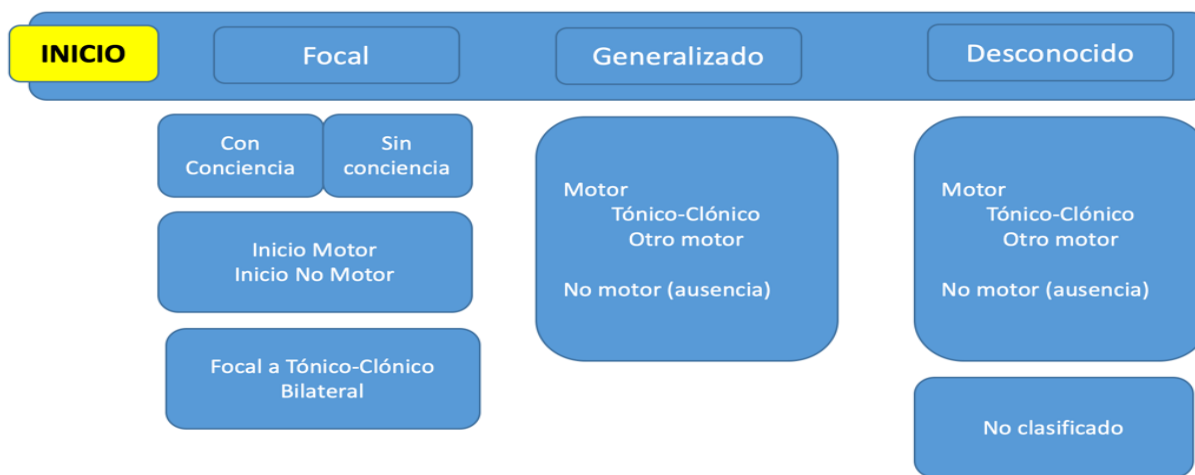
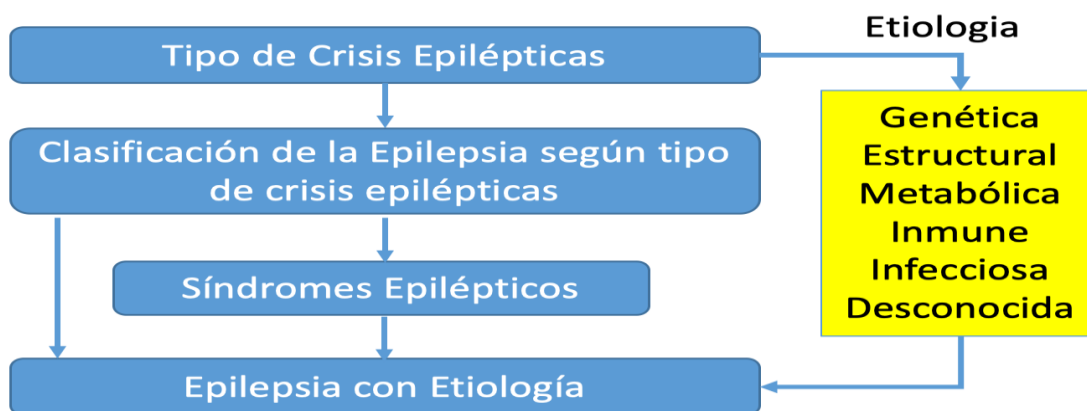


Figura 2. Resumen del esquema de la clasificación de las crisis epilépticas⁽⁷⁾



1.1.3. Inicio y Retiro de Fármacos Antiepilépticos en Epilepsia

El tratamiento inicial para la epilepsia es con FAEs, la decisión para empezar un fármaco debe ser individualizada para cada paciente tomando en cuenta la posibilidad de recaídas a corto plazo y la calidad de vida del paciente.⁽⁹⁾ Las guías de la ILAE para el retiro de fármacos en epilepsia, recomiendan que sean retirados al menos 2 años después de presentarse libre de crisis epilépticas, prefiriendo la disminución gradual de los FAEs por un período mínimo de 6 meses, siendo mayor el riesgo de recaída en el primer año después del retiro de los FAEs. El retiro de FAEs debe ser vigilado por un período mayor a 2 años.⁽¹⁰⁾

1.2. Epilepsias de Etiología Inmune

El reconocimiento de la epilepsia de etiología inmune no es reciente, inicialmente se describió la presencia de crisis epilépticas en enfermedades paraneoplásicas y en tiroiditis autoinmune. En la última década se han descrito anticuerpos dirigidos contra la superficie neuronal relacionados con crisis epilépticas refractarias a tratamiento antiepiléptico pero que mejoran con el uso de terapias inmunomoduladoras. El reconocimiento de estos síndromes de etiología autoinmune de manera temprana les confiere un mejor pronóstico.⁽¹¹⁾

La presencia de anticuerpos en epilepsia se ha observado en pacientes con diferentes cuadros clínicos, comprendiendo un amplio rango desde epilepsia focal sin datos clínicos de encefalitis hasta pacientes con encefalopatías epilépticas.⁽¹²⁾

Las características clínicas que hacen sospechar de la presencia de epilepsia autoinmune son: 1) Epilepsia de recién inicio, con una rápida progresión en menos de 6 semanas; 2) cambios neuropsiquiátricos, agitación, agresividad, labilidad emocional, alteración de la conciencia; 3) disfunción autonómica; 4) pródromo viral; 5) discinesias faciales o movimientos distónicos faciobraquiales; 6) crisis epilépticas refractarias a mínimo 2 FAEs; 7) hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sugestivos de inflamación; 8) cambios en la imagen por resonancia magnética (IRM) sugestiva de encefalitis límbica; 9) presencia de neoplasia; 10) respuesta adecuada a la inmunoterapia. ⁽¹³⁻¹⁴⁾ En el índice de prevalencia de anticuerpos en epilepsia (APE por sus siglas en inglés) (tabla 1), una puntuación igual o mayor a 4 indica el probable diagnóstico de epilepsia autoinmune (OR 21.7; 95% IC 6.5-72.4, $p < 0.001$).⁽¹³⁾

Tabla 1 Índice de Prevalencia de Anticuerpos en Epilepsia (APE)

CARACTERISTICA CLINICA	VALOR
Cambios rápidamente progresivos del estado (1-6 semanas), actividad epiléptica de recién inicio	1
Cambios neuropsiquiátricos, agitación, agresividad, labilidad emocional	1
Disfunción autonómica (cambios en la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, taquicardia, hipotensión postural)	1
Pródromo viral (secreción nasal, dolor de garganta, fiebre de bajo grado), (solamente se califica en ausencia de neoplasia subyacente)	2
Discinesias faciales o movimientos distónicos faciobraquiales	2
Crisis epilépticas refractarias (al menos a 2 FAES)	2
Líquido cefalorraquídeo con resultado inflamatorio	2
Resonancia magnética de encéfalo con alteraciones sugestivas de encefalitis límbica (hiperintensidad mesial temporal T2/FLAIR)	2
Presencia de neoplasia (Excluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas o células basales)	2
Total	15

Traducido de Dubey D 2017 ⁽¹³⁾

Se ha encontrado que entre el 10 al 34% de los pacientes con epilepsia refractaria de origen desconocido presentan anticuerpos contra la superficie neuronal, de los cuales aproximadamente el 3% corresponden a anticuerpos contra los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA). ^(13,15)

Las encefalitis autoinmunes que presentan crisis epilépticas frecuentemente son: la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, LGI1 y contra el receptor GABA_B. En estos casos

las crisis epilépticas responden de manera inadecuada a los FAEs y se requiere inmunoterapia.⁽¹⁶⁾

Tabla 2. Características Clínicas de los Pacientes con Encefalitis Autoinmune

	NMDA	GABA_BR	GABA_AR	CASPR2	LGII	DPPX6
Localización	Extracelular	Extracelular	Extracelular	Extracelular	Extracelular	Extracelular
Sexo (predominio)	Femenino	Masculino	Sin predominio	Masculino	Masculino	Masculino (60%)
Edad (años) promedio	20	60*	40	61*	>50*	50
Manifestaciones clínicas	Catatonía, discinesias, Alteraciones del comportamiento, hipoventilación.	EL	Discinesias, alteración de la memoria.	EL, dolor refractario a analgesia Neuromiotonía Síndrome de Morvan	EL, CDFB, Hiponatremia	Epilepsia, agitación, PERM, Diarrea, Pérdida de peso, Taquicardia
Crisis Epilépticas	76 %. Primera manifestación hombres > mujeres	90%, Crisis Focales (ELT) con evolución bilateral.	88% de los pacientes, predominan crisis focales	53%	90% de los pacientes. CDFB + crisis focales (ELT)	Focales 10%
Status Epiléptico	SI	SI	SI	ND	SI	ND
Tumor asociado	Teratoma de ovario 50% de las mujeres	CPCP	Timoma	Timoma	<11% Timoma o CPCP	<10% Linfoma o leucemia
Riesgo de crisis crónicas	Baja	29%	15%	ND	15%	Bajo
Respuesta a tratamiento	Lenta	Inadecuada	Buena	Buena	Buena	Buena

*no se presenta en niños; EL encefalitis límbica; CDFB Crisis distónicas facioabraquiales; PERM Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonias; ELT epilepsia lóbulo temporal; ND no disponible; PL pleocitosis linfocítica; BO Bandas oligoclonales; CPCP cáncer pulmonar células pequeñas; LTM lóbulo temporal mesial; LT lóbulo temporal

El diagnóstico de encefalitis autoinmune se divide en posible, probable y definitivo.⁽¹⁷⁾ Los criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune posible son (se deben cumplir los 3 siguientes criterios):

1. Inicio subagudo (rápida progresión en menos de 3 meses) con alteración de la memoria, síntomas psiquiátricos o alteración del estado mental.
2. Al menos 1 de los siguientes:
 - a. Nuevos hallazgos focales del sistema nervioso central

- b. Crisis epilépticas no relacionadas con un trastorno epiléptico previo
 - c. Pleocitosis en el LCR (conteo de células blancas mayor de 5 células por mm³)
 - d. Resonancia magnética sugestiva de encefalitis
3. Exclusión razonable de otras etiologías: infecciones del sistema nervioso central, encefalopatía séptica, encefalopatía metabólica, toxicidad por drogas, enfermedad cerebrovascular, neoplasias, enfermedad por priones, epilepsia, enfermedad reumatológicas, Kleine-Levin, síndrome de Reye, enfermedades mitocondriales y errores innatos del metabolismo.

1.2.1. Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA

La encefalitis autoinmune originalmente se relacionó con síndromes paraneoplásicos con anticuerpos dirigidos a proteínas intracelulares, que requieren el tratamiento para la neoplasia involucrada para la mejoría del cuadro clínico. Actualmente se han encontrado también anticuerpos en contra de los epítopes de la superficie celular que se pueden presentar sin tumor asociado.^(11, 18) Se conocen 16 anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas, doce de ellos se han relacionado con la presencia de encefalitis autoinmune, entre los que se encuentra la mediada por anticuerpos contra receptores NMDA.⁽¹⁸⁾ Estos síndromes responden de manera adecuada a la inmunoterapia⁽¹⁹⁾, aunque algunos pueden ser fatales.⁽²⁰⁾

La incidencia de las encefalitis autoinmunes es de 1.2/100 000 personas al año. En el caso de la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti receptores NMDA es de 0.6/100 000, siendo la etiología más frecuentemente identificada.⁽¹⁷⁾ La encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDA es una enfermedad severa que requiere un tratamiento temprano, se debe sospechar ante un cuadro de evolución aguda o subaguda (menos de 3 meses) con pérdida de la memoria, alteración del estado de conciencia y otros síntomas neurológicos. El tratamiento se debe iniciar incluso antes de la confirmación de la presencia del anticuerpo específico.⁽¹⁷⁾

El diagnóstico probable de encefalitis por anticuerpos anti NMDA se puede realizar cuando se cumplen 3 de los siguientes criterios:⁽¹⁷⁾

1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos 4 de los siguientes síntomas:

- a. Comportamiento (psiquiátrico) anormal o disfunción cognitiva
 - b. Alteración del lenguaje
 - c. Crisis epilépticas
 - d. Trastornos del movimiento: discinesias, rigidez o posturas anormales
 - e. Disminución del nivel de conciencia
 - f. Disfunción autonómica o hipoventilación central
2. Al menos 1 de los siguientes resultados de laboratorio:
 - a. Electroencefalograma anormal (Disfunción focal o generalizada, actividad epileptiforme o *extreme delta brush*)
 - b. LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
 3. Exclusión de otras causas

El diagnóstico probable de encefalitis por anticuerpos anti NMDA también se puede realizar con al menos 3 de los criterios previos y la presencia de teratoma.

El diagnóstico definitivo de encefalitis por anticuerpos anti NMDA se realiza con la presencia de 1 o más de los síntomas mencionados anteriormente y la presencia de anticuerpos anti-GluN1, después de la exclusión razonable de otras causas.

La presentación clínica de la encefalitis por anticuerpos anti NMDA se encuentra bien descrita en adultos, la cual se presenta por la progresión de 4 fases: fase prodrómica, fase psicótica, fase no respondedora y fase hipercinética. La fase prodrómica se presenta en hasta el 86% de los pacientes, y se caracteriza por síntomas semejantes a una gripe viral, con fiebre, malestar general, cefalea, fatiga, náusea, vómito y diarrea. El resto de las fases son variables en cuanto a su frecuencia e intensidad. La fase psicótica se caracteriza por presentar desilusiones, alucinaciones visuales y auditivas, depresión, paranoia, agitación e insomnio. Durante esta fase la mayoría de los pacientes busca atención médica y pueden ser diagnosticados de manera errónea como una enfermedad psiquiátrica. Progresivamente se presenta la fase no respondedora, donde las crisis epilépticas son la característica principal, que se pueden acompañar de otras manifestaciones como catatonía, alteración de la atención, problemas de memoria, mutismo o acinesia. Durante la fase hipercinética, su característica principal es la presencia de inestabilidad autonómica.⁽²¹⁾

1.2.1.1. Diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA

El principal recurso paraclínico para el diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDA es la detección de anticuerpos en el LCR, y aunque esta única prueba puede ser suficiente para el diagnóstico se prefiere además la detección de anticuerpos en suero, con el fin de reducir la posibilidad de falsos negativos o falsos positivos.⁽²¹⁾ El nivel de anticuerpos en el LCR se correlaciona con el estado clínico de los pacientes, los pacientes con niveles elevados de anticuerpos en el LCR demuestran mayor gravedad en el cuadro clínico.⁽²²⁾ Otros de los resultados que se pueden encontrar en el LCR y que apoyan el diagnóstico de encefalitis autoinmune son la presencia de pleocitosis linfocítica, hiperproteíorraquia, y la presencia de bandas oligoclonales. Estos resultados también demuestran cambios temporales durante la evolución de la enfermedad, en las fases iniciales es mayor la presencia de pleocitosis linfocítica y es atípica la presencia de bandas oligoclonales, los dos fenómenos se van invirtiendo conforme progresa la enfermedad.⁽²³⁾

Entre las técnicas de neuroimagen que apoyan al diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDA se encuentra la resonancia magnética (IRM), la cual es anormal entre el 50-70% de los casos. Los hallazgos la IRM no se correlacionan con la severidad de la enfermedad, existiendo además una gran variabilidad en los hallazgos, por lo que ha demostrado poca utilidad para el diagnóstico.⁽²¹⁾ No se ha relacionado la presencia de anomalías en la IRM con la presencia de crisis epilépticas como primer síntoma de la enfermedad o con la persistencia de crisis epilépticas en el seguimiento a 12 meses. Sin embargo, si se ha relacionado la presencia de IRM normal con mayor presencia de crisis epilépticas en la evolución de la enfermedad.⁽²⁴⁾

La Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) suele presentar mayor frecuencia en las anomalías en comparación con la IRM. El patrón de hipometabolismo occipital ha emergido como un biomarcador de la enfermedad para distinguirla de otras encefalitis autoinmunes.⁽²⁴⁾

El electroencefalograma (EEG) presenta anomalías en hasta el 90% de los pacientes, siendo la lentificación difusa el patrón más frecuentemente reportado. La presencia de un patrón electrográfico correspondiente a actividad epileptiforme focal se ha visto en

10% de los pacientes. El patrón de *extreme delta brush*, que se caracteriza por actividad delta continua con actividad rápida en rango beta superpuesta, se observa entre el 15 al 30% de los casos.⁽²⁵⁾ Otros dos patrones de actividad electroencefalográfica que se han reportado en asociación con encefalitis anti NMDA son: Actividad beta excesiva en rango de 14-20 Hz y actividad delta generalizada. La presencia de un patrón ritmo de fondo normal al inicio del cuadro clínico se asoció recientemente con un pronóstico favorable en la escala de Rankin.⁽²⁶⁾

1.2.1.2. Receptor de N-metil-D-aspartato

El receptor de NMDA es un canal catiónico glutamatérgico que es altamente permeable a calcio, se encuentran principalmente en el hipocampo y en la corteza somatosensitiva primaria y de asociación.⁽²¹⁾ Los receptores están compuestos por 2 subunidades GluN1 y por la combinación dos GluN2 o GluN3. La composición depende de la localización del receptor en el cerebro y su función. Las subunidades GluN1 y GluN3 se unen a glicina, y GluN2 se unen a glutamato. Los receptores NMDA se presentan predominantemente en cerebro y en el sistema límbico, especialmente en el hipocampo, donde tienen funciones en la plasticidad sináptica y la memoria.⁽²³⁾ Los anticuerpos dirigidos de manera específica contra los receptores NMDA son los responsables de la enfermedad.⁽¹¹⁾

1.2.1.3. Fisiopatología de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr

El teratoma de ovario es el tumor más frecuentemente asociado a encefalitis autoinmune por anticuerpos contra NMDA, se encuentra en hasta el 54% de las mujeres. Otro tumor asociado es el tumor testicular de células germinales que se presentan en el 5% de los hombres.⁽²²⁾ La expresión ectópica de proteína de la superficie neuronal por el tumor es la que ocasiona la respuesta autoinmune. Los tumores de células germinales contienen tejido nervioso maduro e inmaduro que expresan NMDA desencadenando la respuesta autoinmune.⁽¹¹⁾ Se considera que la liberación de antígenos por las células apoptóticas tumorales genera la presentación de los mismos a las células plasmáticas y consecuentemente la síntesis de anticuerpos que pasan la barrera hematoencefálica.⁽¹⁸⁾ La presencia de tumor está asociada con mejor pronóstico, al extirpar el tumor los pacientes suelen responder más rápido a la terapia inmunomoduladora de primera línea.⁽²²⁾

Otro desencadenante, menos frecuente, es la encefalitis por virus de herpes simple. Aproximadamente 20% de los pacientes que la padecen desarrollan anticuerpos anti NMDA. El mecanismo propuesto es la exposición de las proteínas neuronales por el trastorno inflamatorio en el tejido cerebral. Otra alternativa es por un mecanismo de mimetismo molecular, aunque es menos probable ya que los pacientes desarrollan anticuerpos contra varias proteínas de la neurona.⁽²³⁾ El virus genera degeneración neuronal e infiltración inflamatoria extensa por lo que la respuesta a la terapia inmunomoduladora es menor en comparación con los pacientes que tienen otros desencadenantes.⁽¹⁸⁾ En ambos casos, la presentación del antígeno al sistema inmunológico ocurre inicialmente fuera del sistema nervioso central pero eventualmente los anticuerpos son sintetizados en ambos lados de la barrera hematoencefálica.^(18,24)

Los modelos animales han sido necesarios para confirmar la patogenicidad del anticuerpo en el receptor NMDA. Los fenotipos de los modelos son limitados, ya que demuestran los cambios en la memoria y en el comportamiento, sin embargo, no se habían observado crisis epilépticas espontáneas asociadas a solo la infusión del anticuerpo. Recientemente se demostraron que las crisis epilépticas en modelos animales, con el uso del anticuerpo, en su mayoría son no convulsivas.^(18,25,27)

La principal acción patológica de los anticuerpos es la internalización de los receptores NMDA en el hipocampo, pero también altera la función de receptor que se mantiene en la membrana neuronal.^(18,28) La internalización de los receptores NMDA ocurre a partir de las primeras 12 horas de la exposición de la neurona al anticuerpo y se mantiene de manera constante por 12 horas, a partir de ese momento no se observa mayor reducción en el número de receptores. La reducción de los receptores se ha asociado con los títulos de los anticuerpos en LCR. No se encuentra disminución de los niveles de ácido ribonucleico para la síntesis de GluN1.⁽²⁰⁾

Los modelos animales con transferencia pasiva de los anticuerpos demostraron que tienen potencial epileptogénico, aunque no se observaron crisis epilépticas espontáneas, se encontró mayor susceptibilidad al presentar mayor número de crisis epilépticas provocadas que en el grupo control.⁽²⁸⁾

Los estudios en neuronas hipocampales de ratón han demostrado que los anticuerpos provocan disminución de las corrientes creadas por los receptores NMDA en las neuronas e

interneuronas, pero no alteran la función de otras proteínas sinápticas. La disminución de los receptores ocurre en neuronas excitatorias e inhibitorias sin embargo no se ha descartado que tengan acción predominante en las sinapsis inhibitorias ocasionando una tendencia a la hiperexcitabilidad. Se ha observado que el espacio interneuronal en esta patología presenta incremento del glutamato.⁽²⁰⁾

Estudios en autopsias de pacientes con encefalitis por anticuerpos anti NMDA demostraron la presencia de infiltrados inflamatorios leves, ausencia o leve pérdida neuronal, activación de la microglia y depósitos de IgG sin complemento. Todos los resultados comentados previamente apoyan que el cuadro clínico es consecuencia de la disfunción neuronal ocasionada por los anticuerpos y no por pérdida neuronal.⁽²⁹⁾

1.2.1.4. Tratamiento de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA

Los pacientes con patología asociada a neoplasia se benefician por la remoción del tumor en el 75% de los casos. El tratamiento con inmunomoduladores sin tratamiento para la neoplasia tiene escasa posibilidad de ser exitoso. El tratamiento entre los pacientes sin neoplasia es con corticoesteroides, inmunoglobulina o plasmaféresis, como primera línea de tratamiento, y posteriormente Rituximab, Ciclofosfamida o la combinación de estos dos fármacos.⁽²¹⁾ Una tercera línea de tratamiento es con tocilizumab o bortezumib en caso de presentar resistencia a los últimos dos fármacos.⁽²⁷⁾ El tratamiento con Rituximab ha demostrado ser efectivo como segunda línea de tratamiento con un perfil de toxicidad bajo.⁽³⁰⁾ Existe poca evidencia sobre el tratamiento de mantenimiento, por lo que existen varias terapias: esteroides orales, azatioprina, micofenolato, inmunoglobulinas, rituximab (según el conteo de CD19/20), o las combinaciones de varias.⁽²⁷⁾ El tratamiento para las crisis epilépticas se describe en el siguiente apartado.

1.2.1.5. Crisis epilépticas y epilepsia en Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA

Uno de los síntomas cardinales de esta patología es la aparición de crisis epilépticas, las cuales se pueden presentar en las primeras etapas de la enfermedad o de manera tardía. Aproximadamente el 75% de los pacientes desarrollan crisis epilépticas en la primera tres

semanas de presentación de los síntomas y suelen ser resistentes a FAEs. Estas crisis epilépticas pueden ser focales, generalizadas o solamente electrográficas. En la mayoría la semiología de las crisis indica un inicio en el lóbulo temporal, sin embargo, también se puede presentar con semiología extratemporal o multifocal, lo cual indica la disfunción cortical difusa que ocasiona el anticuerpo, a diferencia de la clásica encefalitis límbica.⁽³¹⁾ Entre el 6%-10% desarrollan estado epiléptico.⁽²¹⁾ Se puede presentar como un estado epiléptico refractario de recién inicio (NORSE por sus siglas en inglés) y requerir inmunoterapia para su tratamiento.^(26, 32)

Las crisis epilépticas son comunes en la etapa aguda de la enfermedad, sin embargo, son escasos los estudios realizados con enfoque en evaluar la evolución de las mismas (Ver tabla 3).^(16, 33) Se encontró que aproximadamente el 80% de los pacientes con inmunoterapia y FAEs se encuentran libre de crisis a los 6 meses del inicio del cuadro clínico, y a los dos años la mayoría de los pacientes quedarán libres de crisis.⁽³³⁾ El tratamiento únicamente con FAES es útil en solo el 8%- 10% de los casos. El control adecuado de las crisis epilépticas se obtiene en la mayoría después del uso de tratamiento inmunomodulador.

En series recientes donde se evalúa la persistencia de las crisis epilépticas. Se han considerado factores de mal pronóstico para el control de las crisis epilépticas a largo plazo la presencia de tumor asociado, ingreso a terapia intensiva, estado de coma, crisis focales y estado epiléptico.^(16,33-37) Al considerar que las recaídas ocurren a pesar del uso de FAEs y que el control se obtiene por medio del uso de inmunoterapia, se desconoce la necesidad de continuar con FAEs de manera crónica, y se sugiere que solamente sean usados en la etapa aguda de la enfermedad pero no mantenerlos a largo plazo.⁽³³⁾

Tabla 3. Estudios sobre la presencia de crisis epilépticas en la etapa aguda y en el seguimiento en pacientes con encefalitis autoinmune

Estudio	País	Duración del estudio	Características de la población	Crisis Epilépticas y Estado epiléptico	Fármacos antiepilépticos	Control de las crisis epilépticas	Otros datos	Crisis epilépticas Etapa crónica
Liu et al, 2017 ⁽³³⁾	China	Prospectivo Seguimiento $x=24$ meses (6-60 meses)	109 pacientes con encefalitis por anti-NMDA	88 (80.7%) con CE, 29 (26.6%) como primera manifestación. Más frecuente en hombres ($p=0.004$). 43 (48.8%) con SE.	33 (38.3%) suspendieron FAEs a los 3 meses.	80% control de CE antes de 6 meses.	Factores de riesgo para CE después de la etapa aguda: Presencia de tumor, admisión a UTI, coma ($p<0.05$)	100 % libre de CE a los 24 meses

de Bruijn MAAM, 2019 ⁽¹⁶⁾	Holand a	Retrospectivo, multicéntrico. Seguimiento \bar{x} = 27 meses (0-149)	153 pacientes con AE. 53 LGI1, 75 NMDA, 25 GABA _B	NMDAr 57% con CE. SE 38 (34%) es especial en GABA _B (62%) 92% fueron tratados con Inmunoterapia y 8% solo FAE Predominancia en mujeres con anti-NMDA p<0.0001	91% (de 110) tratado con FAEs \bar{x} = 2 FAEs (0-9) >2 FAEs 71 (65%) pacientes A los 2 años 4 (9%) con FAEs	89% libertad de CE 14% con solo FAEs (p<0.0001)	La libertad de CE se obtuvo antes en los pacientes con inmunoterapia vs únicamente FAES (p<0.0001)	1 (3%) paciente con encefalitis anti-LGI1 14 presentaron CE por recaída
Huang, 2019 ⁽³⁴⁾	China	Retrospectivo Seguimiento de \bar{x} = 20 meses (14-36)	75 pacientes con AE: 67 NMDA, 4 GABA _B R, 2 Caspr2, 2 con coexistencia	11/34 pacientes con NMDA presentaron SE.	24/34 en monoterapia	14 pacientes remisión de las CE sin FAEs	Crisis refractarias: anomalías en IRM (p=0.028) y estado epiléptico (p=0.004), crisis focales (p<0.001)	5.8% de los 34 pacientes con anti-NMDAr que redujeron FAEs presentaron recaída
Yao L, 2019 ⁽³⁵⁾	China	Retrospectivo Seguimiento \bar{x} = 24 meses	103 pacientes 74 con NMDA, 16 LGI1, 11 anti-GABA _B y 3 de Carpr2	83 (81%) tuvieron CE 60/73 (82%) NMDA; 10/11 (90%) GABA _B 18 (21%) SE	3 FAEs (2-6) A los 12 meses: 81% de los pacientes sin FAE	36% de pacientes con NMDA: múltiples CE al día.	GTE score en control de crisis (5.9 SD 2.82) vs no control (8.62 SD 3.7) (p=0.0009)	11 (11%) recaída Remisión de las CE: 100% LGI1 y Carpr2, 83% NMDAr
Gofshyeyn JS, 2020 ⁽³⁶⁾	EUA	Multicéntrico retrospectivo No especifica tiempo de seguimiento	38 pacientes con NMDA. 11-27 años de edad	34 (89%) con DE. 14 (37%) con SE.	3mFAE. 23 (61%) seguían con FAEs	50% seguían con crisis al mes de inicio de FAE	Inmunoterapia inicio en 29 días (IQR: 17-80)	Pacientes jóvenes persistieron con crisis p=<0.01. La persistencia de crisis no se asoció con el tipo de inmunoterapia o el tiempo, EEG, o FAEs, SE, o teratoma
Qu X, 2020 ⁽³⁷⁾	China	Seguimiento 48 meses (10-58 meses)	62 pacientes pediátricos con NMDA	58/62 (93.6%) con crisis. 17/62 (27.4%) más de 1 tipo de crisis. Crisis focales 46/62 (74.2%) las más comunes. SE 27/62 (43.5%)	45/62 (72.6%) recibieron FAEs.	Se retiraron los FAEs entre 6-12 meses.	Los hombres mayor presencia de crisis de sintoma inicial (p=0.039) 58.1% con CE. 76.2% solo un tipo de crisis. La crisis focal era la más común 43.5%)	Persistencia de crisis 5/62 (8%). No se identificó predictor de crisis epilépticas

AE: Encefalitis Autoinmune; CE: Crisis epilépticas; FAE: Fármaco antiepiléptico; GABA_B: Encefalitis vs receptor de GABA_B; LGI1: encefalitis anti-LGI1; NMDA: encefalitis por anti-NMDA; SE: Estado Epiléptico; UTI: unidad de terapia intensiva

1.2.1.6. Pronóstico de la Encefalitis Autoinmune por anticuerpos Anti-NMDA

Inicialmente la enfermedad estaba asociada con una alta morbilidad y mortalidad, sin embargo, desde el reconocimiento de la enfermedad como una entidad autoinmune, el pronóstico de los pacientes ha cambiado documentándose recuperación funcional incluso en pacientes que no respondieron de manera adecuada al tratamiento inicial.^(30,38) Actualmente el 80% de los pacientes se recuperan con el uso de inmunoterapia, la remoción del tumor y el tratamiento sintomático.⁽³⁰⁾

El proceso de recuperación es gradual, presentando regularmente mejoría inicial de la función autonómica, las crisis epilépticas, seguido de los movimientos anormales y por último de la atención y del comportamiento.⁽²⁷⁾ La función cognitiva tiende a recuperarse y encontrarse dentro de límites normales al año del inicio del tratamiento con inmunoterapia.⁽³⁹⁾ Entre las características que confieren un mal pronóstico funcional a un año se encuentran: la admisión a terapia intensiva, el retraso en el tratamiento más de 4 semanas, la falta de mejoría a las 4 semanas, la IRM anormal y el LCR con una cuenta de >20 células/ μ L. La presencia de más de 4 puntos de los previamente mencionados tiene un pronóstico de tener un Rankin ≥ 3 al año del 69%.⁽³¹⁾ En la tabla 4 se resumen los sistemas para medir la severidad de la encefalitis.

No se han reportado series hasta el momento sobre la evolución del NORSE por encefalitis autoinmune por anti-NMDA con reducción de FAEs, sin embargo, en series de estados epilépticos de recién inicio se ha encontrado la presencia de crisis epilépticas en el 13% de los pacientes al retirar algún fármaco y del 7.4% de los pacientes que se han retirado completamente los FAEs, con un seguimiento de al menos 3.8 años (± 3.2). Los pacientes que presentaron recaídas son los pacientes con antecedente de estado epiléptico refractario.⁽⁴⁰⁾

Tabla 4. Sistemas propuestos de puntuación para medir severidad de encefalitis autoinmune

Autor	Propósito	Modelo	Variabes	Resultado
Balu, 2019 ⁽³¹⁾	Diagnóstico funcional a 1 año en anti-NMDA encefalitis	Modelo de regresión logística multivariable	Admisión a UTI Retraso en el tratamiento >4 semanas Falta de mejoría clínica en 4 semanas IRM anormal	Sistema de 5 puntos. 3% de probabilidad de mal estado funcional con 0-1 punto 69% para 4 a 5 puntos (p<0.001)

			LCR con > 20 células	
Lim, 2019 ⁽⁴¹⁾	Severidad en la encefalitis autoinmune.	Ítems generados por panel de expertos	Crisis epiléptica, disfunción de memoria, síntomas psiquiátricos, estado de conciencia, problemas de lenguaje, distonía/discinesia, problemas de la marcha y ataxia, disfunción del tallo cerebral y debilidad	Total= 0 a 27 puntos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las crisis epilépticas se encuentran entre los síntomas cardinales de la encefalitis mediada por anticuerpos contra los receptores NMDA. Se presentan en el 75% de los casos en la etapa aguda de la enfermedad; incluso entre el 6-10% de los pacientes pueden debutar con estado epiléptico.⁽²¹⁾ La evidencia actual señala que al concluir el proceso patológico se revierte la internalización de los receptores NMDA y que es posible encontrarse libre de crisis epilépticas después de 2 años de la etapa aguda, por lo que considerarse solamente el uso de FAEs en la etapa aguda de la enfermedad y no de manera crónica.

Diversos estudios, realizados en encefalitis anti NMDA y otras encefalitis, han encontrado diversos factores de riesgo para la persistencia de crisis epilépticas, incluso no se han replicado entre los diferentes estudios, entre ellos se encuentran: la presencia de tumor, admisión a terapia intensiva, coma, estado epiléptico, anormalidades en la resonancia magnética y GTE score >6. No se ha realizado un estudio multivariado que establezca la relación entre estas variables y la presencia de crisis epilépticas después de la etapa aguda de la enfermedad. Algunas de las variables descritas de buen pronóstico para el control de las crisis epilépticas, como el uso de inmunoterapia, solo se han valorado en la etapa aguda de la enfermedad.

Existen pocos trabajos que estudien los factores clínicos, paraclínicos o terapéuticos en la etapa aguda y su relación con control o persistencia de las crisis epilépticas ya pasada la etapa aguda de la enfermedad o el desarrollo de epilepsia, por lo que desconocemos el desarrollo de epilepsia y los factores de riesgo para el desarrollo de la misma, así como la necesidad real de mantener el fármaco antiepiléptico.

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas que se asocian al desarrollo de epilepsia en pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA?

3. JUSTIFICACIÓN

La encefalitis por anticuerpos anti-NMDA es la principal causa de encefalitis autoinmune actualmente. Actualmente ya se encuentran descritas sus características clínicas y la evolución después del tratamiento autoinmune, pero es escasa la información sobre la evolución de estos pacientes en cuanto a las crisis epilépticas después de la etapa aguda de la enfermedad y el desarrollo de epilepsia. Sin embargo, los estudios de patología indican que la pérdida neuronal con el uso de terapia inmunomoduladora es nula o leve, y la recuperación funcional de la neurona es posible. Existen pocos estudios que describan la reducción de fármacos, incluso podría resultar innecesario continuar con el uso de FAEs de manera crónica. El uso constante de FAEs tiene efectos adversos, por lo que identificar características clínicas pronósticas que se asocien a la presencia de epilepsia nos ayudará en las decisiones clínicas sobre el retiro de los fármacos. Es por esto que se busca identificar las características clínicas que puedan predecir la persistencia de crisis epilépticas y la subsecuente epilepsia después de la etapa aguda de la enfermedad.

4. HIPÓTESIS

- H0 Los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDA no presentan crisis epilépticas después de la etapa aguda de la enfermedad.
- H1 Los pacientes con encefalitis autoinmune con presencia de estado epiléptico refractario, GTE score >6, anormalidades en la IRM o estado de coma durante la etapa aguda de la enfermedad tienen más riesgo de presentar epilepsia en la etapa crónica de la enfermedad

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRIMARIO

- i. Identificar las características clínicas y paraclínicas en la etapa aguda de la enfermedad que se asocian con el desarrollo de epilepsia en pacientes

con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Anti-NMDAr en una cohorte del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar las características de las crisis epilépticas en el período agudo de la enfermedad.
- Determinar las características de las crisis epilépticas en el seguimiento a 12 y 24 meses de los pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en el INNN.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Estudio observacional, analítico, retrospectivo de una cohorte de pacientes incluidos prospectivamente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

6.2. Población y muestra

Pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA que estuvieron hospitalizados en el INNN a partir de marzo del 2015 a diciembre 2019.

6.3. Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo por ser una patología infrecuente, donde se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al hospital en el período de marzo del 2015 a diciembre del 2019.

6.4. Criterios de selección del estudio

6.4.1. Criterio de inclusión

6.4.1.1. Pacientes de cualquier edad que acudieron al INNN con diagnóstico de encefalitis por anticuerpos anti-NMDA:

a. Inicio rápido (<3 meses) con uno o más de los siguientes síntomas:

- Comportamiento anormal
- Alteraciones en el lenguaje
- Crisis epilépticas
- Trastorno del movimiento
- Alteración del estado de alerta

- Disfunción autonómica o hipoventilación central
- b. Detección de anticuerpo anti-NMDA en LCR.
- c. Exclusión de otras patologías que ocasionen la sintomatología

6.4.1.2. Pacientes hospitalizados en el INNN por primer evento o por recaída

6.4.2. Criterios de exclusión

6.4.2.1. Pacientes con antecedentes de epilepsia previo al cuadro de encefalitis por anticuerpos anti-NMDA

6.4.2.2. Pacientes con factores de riesgo para presentar epilepsia, previos a la presencia de encefalitis, que pudieran influir en el seguimiento de la enfermedad como la presencia de tumores, traumatismo craneoencefálico, etc.

6.4.2.3. Pacientes sin determinación de anticuerpos anti-NMDAr en LCR a pesar de cuadro sugestivo

6.4.3. Criterios de eliminación

6.4.3.1. Pacientes que no completaron al menos 1 año de seguimiento

6.5. Variables

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE/ INDICADORES	DEFINICIONES CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
FACTORES DEMOGRÁFICOS				
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos de vida desde el nacimiento	Tiempo cronológico de vida cumplida desde el momento del nacimiento al inicio del cuadro clínico de la encefalitis autoinmune.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: género gramatical; propio de la mujer Masculino: género gramatical; propio del hombre	Femenino/ Masculino
PRESENTACIÓN CLÍNICA				

<p>Síntomas iniciales</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Primera manifestación subjetiva u objetiva causada por la encefalitis presentada por el paciente durante la evolución de la enfermedad</p>	<p>Crisis epiléptica: Ocurrencia transitoria de signos y síntomas debido a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. ^(1,3)</p> <p>Estado Catatónico: Desorden neuropsiquiátrico caracterizado por uno o más de las siguientes características: inmovilidad, mutismo, negativismo (rechazo activo o pasivo a seguir órdenes), gestos, estereotipias, posturas, muecas, excitación, ecolalia, ecopraxia, rigidez muscular y estupor. Con arrebatos violentos, repentinos, pánico o alucinaciones. Esta condición puede estar asociada a enfermedades psiquiátricas o trastornos orgánicos.</p> <p>Síntoma psiquiátrico: sintomatología manifestada por fallas en el proceso de adaptación o anormalidades del pensamiento, sentimiento o comportamiento que producen deterioro de la función : labilidad emocional, ansiedad, agresividad, desorden de la conducta, desorden bipolar, disociación, desorden de la alimentación, desorden de eliminación, desinhibición,</p>	<p>Crisis Epiléptica, Estado Catatónico, Síntoma psiquiátrico, Estado de consciencia alterado, Trastorno del movimiento, Disfunción Autonómica</p>
---------------------------	----------------------------	---	---	--

			<p>impulsividad, alteración del ánimo, alteración neurocognitiva, agitación psicomotriz, irritabilidad, disfunción sexual, desorden del ciclo sueño-vigilia, desorden somatomorfo, abuso de sustancias, hiperactividad, apatía, síndrome depresivo, manía, autolesionismo, ideación suicida, intento suicida, insomnio, alteración del apetito.</p> <p>Estado de consciencia alterado: Pérdida de la habilidad para mantener la percepción y el conocimiento del mundo psíquico individual y del mundo que rodea, con marcada disminución de la respuesta a estímulos ambientales. Coma, estupor o somnolencia</p> <p>Trastorno del movimiento: Anormalidades de la función motora con manifestaciones clínicas como discinesias, temblor, acatisia, tics, parkinsonismo.</p> <p>Disfunción autonómica: Enfermedad de la división simpática o parasimpática del sistema nervioso autónomo, el cual</p>	
--	--	--	--	--

			tiene componentes en el sistema nervioso central y periférico. Las manifestaciones incluyen alteraciones en la presión arterial, frecuencia cardíaca, reacción pupilar, sudoración, fisiología reproductiva, urinaria y la digestión.	
Crisis Epilépticas Agudas sintomáticas	Cualitativa dicotómica	Crisis Epilépticas que ocurren en relación con una patología sistémica o en asociación temporal con un insulto al cerebro. (1,3)	Crisis Epilépticas que ocurren en relación con el periodo agudo de la encefalitis autoinmune.	Presente o ausente
Tipo de crisis epilépticas	Cualitativa nominal	Las crisis epilépticas se clasificaron según la ILAE 2017 (8) Las crisis se clasificaron en: crisis focales motoras, crisis focales no motoras, crisis generalizadas motoras, crisis generalizadas no motoras, y crisis de inicio desconocido. Las crisis no clasificables no se cuentan con suficiente información para clasificarla.	Las crisis epilépticas se clasificaron según el inicio focal o generalizado. Las crisis focales se clasifican en motora y no motora, y si mantiene o no la consciencia durante la crisis.	-Focal motora con consciencia. - Focal motora con alteración de la consciencia - Focal no motora con consciencia -Focal no motora con alteración de la consciencia - Focal con evolución a tónico-clónica bilateral - Generalizada motora - Generalizada no motora (ausencia) - De inicio desconocido - No clasificada
Estado epiléptico	Cualitativa Ordinal	Estado epiléptico se refiere a la presencia de crisis epiléptica generalizada (tónica clónica) con duración mayor de 5 minutos o actividad epiléptica motora que se presente de manera recurrente sin retornar a su estado de consciencia previa (entre eventos) o actividad epiléptica focal mayor de 10 minutos o ausencia mayor de 30 minutos.(42)	Se valoró la presencia, en la etapa aguda de la encefalitis de estado epiléptico Se clasificaron según el eje 1 de la clasificación de la ILAE para estado epiléptico. (42) Considerando para su clasificación la primera manifestación del	Estado epiléptico motor convulsivo, Estado epiléptico motor mioclónico estado epiléptico focal motor, estado tónico; estado hipercinético. Estado epiléptico sin síntomas motores

			estado epiléptico: motor o no motor	prominentes. Estado epiléptico no convulsivo, Desconocido
Estado Eiléptico Refractario de recién Inicio (NORSE)	Cualitativa dicotómica	Estado epiléptico refractario es el que continua a pesar del uso intravenoso de 2 fármacos antiepilépticos (uno de los cuales es una benzodiacepina) ^(43,44)	Presencia de estado epiléptico refractario, sin antecedente de epilepsia o crisis epiléptica, en la etapa aguda de la enfermedad	Ausente o Presente
Presencia de tumoración	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia de neoplasia documentada	Presencia o ausencia de neoplasia documentada	Ausente o Presente
Puntuación escala NEOS	Cuantitativa discreta	Resultado de la Escala NEOS a su ingreso	La escala se asigna según un sistema de puntuación que se asigna un punto por cada dato positivo: admisión a terapia intensiva, retraso del tratamiento >4 semanas, no mejoría clínica en 4 semanas, IRM anormal, LCR con > 20 células.	Puntaje del 1- 5
PARACLÍNICOS				
Líquido cefalorraquídeo o (LCR)	Cualitativa nominal	Resultados del estudio de líquido cefalorraquídeo en la etapa aguda de la enfermedad.	Se define como anormal la presencia de >5 leucocitos en LCR. La presencia de hiperproteínorraquia se establece según los rangos de referencia del laboratorio.	Normal, hiperproteínorraquia o pleocitosis
Resonancia Magnética (IRM)	Cualitativa dicotómica	Hallazgo normal o anormal en Resonancia Magnética en la etapa aguda o subaguda de la enfermedad.	Hallazgo normal o anormal en Resonancia Magnética en la etapa aguda o subaguda de la enfermedad.	Normal o anormal
Electroencefal ograma	Cuantitativa discreta	Resultado de Electroencefalograma normal o anormal en la etapa aguda de la enfermedad. La evaluación del EEG de realizó con el Grand Total EEG score.	Grand Total EEG Score (GTE) Score que comprende las mediciones de la frecuencia o ritmo de la actividad de base, actividad lenta difusa, reactividad, actividad paroxística, anormalidades focales y actividad de	Puntaje del GTE. Puntaje de 1 a 31. ⁽³⁵⁾

			punta onda. Se le da un puntaje de 1 a 31. (35)	
PET-CT	Cualitativa dicotómica	Descripción del Metabolismo sectorial con FDG.	Descripción del Metabolismo sectorial con FDG. La presencia de hiper o hipometabolismo se denominó anormal	Normal o anormal
TRATAMIENTO				
Terapéutica inmunomoduladora	Cualitativa nominal	Maniobras terapéuticas que modifican la actividad inmunológica	Maniobras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la encefalitis en la fase aguda de la enfermedad.	Metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina, Rituximab, Ciclofosfamida u otra
Inicio del tratamiento inmunomodulador	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde el 1er síntoma hasta el inicio del tratamiento inmunomodulador	Conteo de los días transcurridos desde el 1er síntoma hasta el inicio del tratamiento inmunomodulador	Días
Fármacos antiepilépticos	Cualitativa nominal	Nombre de los fármacos utilizados para el control de las crisis epilépticas	Nombre de los fármacos utilizados para el control de las crisis epilépticas	Nombre de los fármacos
Numero de Fármacos antiepilépticos	Cuantitativa discreta	Numero de fármacos usados para el control de las crisis epilépticas en el tratamiento de la etapa aguda de la enfermedad.	Numero de fármacos usados para el control de las crisis epilépticas en el tratamiento de la etapa aguda de la enfermedad.	Numero de Fármacos
EVOLUCION EN HOSPITALIZACION Y SEGUIMIENTO				
Incapacidad o dependencia	Cuantitativo discreto	Se valorará el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de la persona en la etapa aguda de la enfermedad	Se realizó por medio de la escala modificada de Rankin al egreso hospitalario.	6- sin síntomas sin incapacidad 2-significativa incapacidad leve 3- incapacidad moderada 4- incapacidad moderadamente severa 5-incapacidad severa 6- defunción
Fármacos antiepilépticos	Cualitativa nominal	Fármacos para el control de las crisis epilépticas	Número de fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento de la etapa crónica de la enfermedad (6, 12, 24 meses).	Nombre de los fármacos

Tiempo para la crisis epiléptica en el seguimiento	Cualitativo ordinal	Tiempo en meses desde el inicio de la enfermedad a la presencia de crisis epiléptica en después de la etapa aguda de la enfermedad	Tiempo en meses desde el inicio de la enfermedad a la presencia de crisis epiléptica en después de la etapa aguda de la enfermedad	El tiempo se establece en periodos – menos de 6 meses, 6 a 12 meses, 12 a 24 meses
Tipo de crisis al seguimiento	Cualitativa nominal	Las crisis epilépticas se clasificarán según la ILAE 2017 ⁽⁸⁾ Se clasificarán según el tipo de crisis predominante en el seguimiento	Las crisis epilépticas se clasifican según el inicio focal o generalizado. Las crisis focales se clasifican en motora y no motora. Las crisis focales motoras incluyen los automatismos, atónicas, clónicas, espasmos epilépticos, hipercinéticas, mioclónicas, tónicas. Las crisis focales no motoras incluyen: autonómicas, arresto del comportamiento, cognitivas, emocionales y sensitivas. Las crisis generalizadas motoras incluyen las tónico-clónicas, clónica, tónica, mioclónica, mioclónica-tónico-clónica, mioclónica-atónica, espasmo epiléptico. Las crisis generalizadas no motoras son ausencias Las crisis de inicio desconocido se pueden clasificar como motora y no motora, y se puede reclasificar al contar con más información. Las crisis no clasificables no se cuentan con suficiente información para clasificarla.	-Focal motora con consciencia. - Focal motora con alteración de la consciencia - Focal no motora con consciencia -Focal no motora con alteración de la consciencia - Focal con evolución a tónico-clónica bilateral - Generalizada motora - Generalizada no motora (ausencia) - De inicio desconocido - No clasificada

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE/ INDICADORES	DEFINICIONES CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Crisis epiléptica no provocada	Cualitativa dicotómica	La presencia de crisis epilépticas fuera del periodo activo de la enfermedad sin documentar etiología.	La presencia de crisis epilépticas fuera del periodo activo de la enfermedad sin documentar etiología.	Presente o Ausente
Epilepsia	Cualitativa dicotómica	Presencia de dos o más crisis epilépticas no provocadas con más de 24 horas de diferencia ⁽³⁾	Paciente con dos o más crisis epilépticas no provocadas fuera del periodo activo de la enfermedad	Presente o ausente

VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE/ INDICADORES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Etiología Epiléptica	Cualitativa Nominal	Presencia de crisis epilépticas con sintomatología asociada a patología ajena a la encefalitis autoinmune: Enfermedad vascular cerebral, trauma, neoplasia, metástasis, malformaciones vasculares, enfermedades infecciosas, tóxicos	Enfermedad neurológica cerebral que durante el seguimiento del paciente se presente, y que pueda ocasionar la presencia de nuevas crisis epilépticas.	Enfermedad vascular cerebral, trauma, neoplasia, metástasis, malformaciones vasculares, neuroinfección, tóxicos.
Encefalitis viral	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia de virus en LCR	Presencia o ausencia de virus en LCR	Ausente o Presente
Otros anticuerpos	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia de otros anticuerpos detectados	Presencia o ausencia de otros anticuerpos detectados	Ausente o Presente
Recaída clínica	Cualitativa dicotómica	El inicio de nuevos síntomas psiquiátricos o síndrome neurológico, no explicado por otras causas y que mejora con inmunoterapia o de manera espontánea.	La recaída clínica se definió como el inicio de nuevos síntomas psiquiátricos o síndrome neurológico, no explicado por otras causas y que mejora con inmunoterapia o de manera espontánea.	Presente o Ausente

6.6. Análisis Estadístico

El análisis se realizó usando el programa SPSSv24 y Excel.

Estadística descriptiva: Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión, y las variables categóricas en números de caso, porcentajes y proporciones. La estadística descriptiva se realizó para valorar las características de los pacientes de manera basal y en el seguimiento. Se incluyeron variables demográficas, clínicas, radiológicas, paraclínicas y terapéuticas.

Estadística analítica: Se realizó análisis univariado para determinar los factores pronósticos asociados al desarrollo de epilepsia en pacientes con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAr. Las pruebas de normalidad fueron Shapiro Wilk y Kolmogorov Smirnov. Se utilizó prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher para variables categóricas según se considero adecuado, y para las variables continuas se realizó prueba de t-Student o U de Mann-Whitney. Para el análisis de persistencia de crisis a 6 meses de evolución se evaluaron las variables que fueron significativas a 6 meses de evolución en el análisis univariado con una $p < 0.05$ y se ingresaron a un modelo de regresión logística múltiple para identificar predictores de crisis epilépticas. Para el análisis de persistencia de crisis epilépticas entre los 6 a 24 meses se elaboró un análisis por medio del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio cuenta con aprobación de los comités de investigación y bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con el número 33/18. El estudio es de bajo riesgo según la NOM-012-SSA3-2012, por lo que no requirió consentimiento informado ya que el estudio es descriptivo observacional.

8. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero
 - i. Es un estudio descriptivo, no requiere aporte financiero
- b) Recursos con los que se cuenta
 - i. Computadora con procesador de textos, EXCEL y licencia institucional de SPSS

- c) Recursos a solicitar: No aplica
- d) Análisis del costo por paciente
 - i. No representa costo

9. RESULTADOS

9.1. Características clínicas de los pacientes

En el periodo comprendido entre marzo del 2015 a diciembre del 2019 ingresaron 117 pacientes al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnóstico de encefalitis autoinmune, de los cuales 29 se excluyeron por no tener anticuerpos en LCR contra los receptores de NMDA. Se excluyeron 31 por no cumplir con los criterios de inclusión: 1 tenía antecedente de epilepsia previa, 5 (4.2%) fallecieron en el periodo agudo de la enfermedad y 25 (21.36%) no tenían el tiempo mínimo de seguimiento.

Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anti-NMDA. Treinta y cuatro (59.5%) eran hombres, con una mediana de edad de 26 años (min 15-max 55). Los pacientes tenían una mediana de tiempo de seguimiento de 31 meses (min 12- max 60). Cincuenta y siete (100%) pacientes completaron el seguimiento al año, 48 (84.2%) llegaron a 24 meses de seguimiento y 34 (59.64%) tenían un tiempo mayor a 24 meses.

9.2. Características de las crisis epilépticas en la etapa aguda de la enfermedad

Las crisis epilépticas se presentaron en 46 (80.7%) de los pacientes en la etapa aguda, de los cuales 18 (39.13%) lo presentaron como el primer síntoma de la enfermedad. Las crisis epilépticas en la fase aguda de la enfermedad fueron la segunda manifestación más frecuente, siendo solo superada por la presencia de síntomas psiquiátricos que se presentaron en 55 (96%) de los pacientes. En la tabla 5 se describen las características de los pacientes.

Las crisis epilépticas se clasificaron según la clasificación de la ILAE, trece (28.26%) presentaron solo crisis generalizadas motoras y 11(23.91%) únicamente crisis focales y en 22 (47.8%) se reportaron la presencia de crisis generalizadas y focales. Las crisis focales se clasificaron en focal no motora sin alteración de la conciencia en 12 (26.1%) de los pacientes, crisis focal no motora con alteración de la conciencia en 13 (28.3%), crisis focal motora sin alteración de la conciencia en 9 (19.6%) y focal motora con alteración de la conciencia en 20 (43.5%), además 23 (50%) presentaron crisis focales con evolución a tónico-clónica

bilateral. Seis (13%) pacientes presentaron crisis clasificadas como de inicio desconocido y en 3 (6.5%) se documentaron crisis electrográficas.

Tabla 5- Características demográficas de los pacientes

Variable	Frecuencia (%)
Sexo	
Mujer	23 (40.4)
Hombre	34 (59.6)
Síntomas en la fase aguda de la enfermedad	
Síntomas cognitivos	55 (96.5)
Alteraciones en el discurso	46 (79.3)
Crisis Epilépticas	46 (80.7)
Movimientos anormales	34 (59.6)
Alteraciones del nivel de conciencia	21 (36.8)
Disautonomías	33 (57.9)
Primer síntoma crisis epilépticas	18 (31.6)
Estado epiléptico	14 (24.6)
Teratoma de ovario	5 (8.8)
NEOS escala	
0-1	9 (10.5)
2	30 (52.6)
3	11 (19.3)
4-5	7 (12.3)

Entre los 46 pacientes que presentaron crisis epilépticas, catorce (30.43%) presentaron estado epiléptico, de los cuales 10 (71.42%) fueron NORSE y 3 evolucionaron a estado epiléptico super refractario. Todos los estados epilépticos se presentaron de manera inicial como estado epiléptico motor convulsivo generalizado

Entre las características clínicas y paramétricas de los pacientes no se encontraron variables clínicas significativas al comparar entre pacientes con crisis epilépticas contra paciente sin crisis epilépticas. El desglose de las características se encuentra en la tabla 6. Seis de los pacientes que presentaron crisis epilépticas y 1 de los que no presentaron crisis epilépticas se ingresaron a la base después de una recaída, todos los casos fueron tratados previamente en el INNN con diagnóstico de encefalitis de etiología desconocida ($p=1.000$).

Se encontró teratoma de ovario en 5 pacientes (8.8%) todos los cuales fueron tratados de manera quirúrgica. La presencia de teratoma se encontró en 4 (8.7%) de los pacientes con crisis epilépticas ($p=1.000$), de los cuales 3 se presentaron con estado epiléptico ($p=0.089$).

Al ingreso al hospital los pacientes se encontraron con un MOCA no evaluable en 40 (70.2%), y una puntuación entre 1 y 15 en 14 (24.6%), el resto presentaron una puntuación superior a 16. En la escala de Rankin la evaluación más frecuente fue de 5 puntos (n=33, 57.9%).

Tabla 6 - Características de los pacientes con crisis epilépticas y sin crisis epilépticas en la etapa aguda de la enfermedad

Variable	Presencia de Crisis epilépticas N=46 n (%)	Ausencia de Crisis epilépticas N=11 n (%)	P*
Sexo			
Femenino	20 (43.47)	3 (27.27)	0.208
Masculino	26 (56.52)	8 (72.72)	
Recaída	7 (15.21)	1 (9.09)	1.000
Manifestaciones clínicas			
Síntomas cognitivos	44 (95.65)	11 (100)	1.000
Alteraciones del discurso	36 (78.26)	9 (81.81)	1.000
Movimientos anormales	28 (60.86)	6 (54.54)	1.000
Alteración del nivel de conciencia	15 (32.60)	6 (54.54)	0.296
Disautonomías	26 (56.52)	7 (63.63)	0.745
Primer síntoma crisis epilépticas	17 (37.0)	1 (9.1)	0.146
Primer síntoma cognitivo	30 (65.2)	10 (90.9)	0.146
Anormalidades en el LCR	23 (50)	7 (63.63)	0.512
LCR pleocitosis linfocítica	17 (36.95)	4 (36.36)	1.000
LCR proteinorraquia	5 (10.86)	2 (18.18)	0.610
Teratoma	4 (8.7)	1 (9.1)	1.000
Anormalidades en el EEG	43 (93.47)	8 (72.72)	0.079
Disfunción Generalizada	37 (80.4)	7 (63.6)	0.213
Actividad Epiléptica	6 (13)	0	0.577
Delta brush	6 (13)	1 (9.1)	1.00
GTE 6 o mas	40 (87)	9 (81.8)	0.644
IRM anormal	38 (82.6)	11 (100)	0.332
PET anormal	42 (91.3)	10 (90.9)	0.369

LCR- líquido cefalorraquídeo; EEG- Electroencefalograma; IRM- Resonancia magnética; PET- tomografía por emisión de positrones

*estadístico de prueba- chi-cuadrada o exacta de Fisher

9.3. Resultados de estudios paraclínicos: LCR, EEG, IRM y PET

El análisis del LCR se realizó en todos los pacientes, presentando pleocitosis en 30 (52.6%), con una mediana de 8 (mín 0-max 100), hiperproteinorraquia en 7 (12.3%) pacientes con una mediana de 28 (min 8- max 83).

Se realizó EEG en todos los pacientes, con una mediana de 31 días desde el diagnóstico (mínimo 0- máximo 95) se encontró anormal en 51 (89.5%) de los pacientes, siendo la anormalidad más frecuente la presencia de disfunción generalizada. No se encontró alguna característica del EEG que fuera estadísticamente significativa entre los pacientes con crisis y sin crisis epilépticas.

Cuarenta y nueve pacientes (85.96%) se realizaron una IRM, con una mediana de 23.5 días desde su diagnóstico (mínimo 0 – máximo 124). Entre los pacientes con crisis epilépticas 38 (82.6%) y 11 (100%) de los pacientes sin crisis epilépticas tenían una IRM anormal. En el análisis visual de las resonancias magnéticas, en secuencias y SPGR3D no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con crisis epilépticas y sin crisis epilépticas al valorar por áreas del cerebro de manera individual.

El PET se realizó en 54 pacientes, encontrándolo anormal en 52 (96.29%) pacientes. No se encontraron características que fueran estadísticamente significativas entre el grupo de crisis epilépticas y sin crisis epilépticas.

9.4. Tratamiento dirigido a la enfermedad en la etapa aguda

En el tratamiento, se utilizó tratamiento dirigido a la enfermedad en 56 (98.2%) de los pacientes, se le dio tratamiento con metilprednisolona en 51 (91.2%) pacientes, cuarenta y seis (80.7%) pacientes tuvieron terapia con plasmaféresis, seis (10.5%) recibieron inmunoglobulina, 15 (26.3%) recibieron rituximab y 26 (45.6%) ciclofosfamida. Seis pacientes utilizaron solo un medicamento, de estos cuatro solamente recibieron bolos de metilprednisolona y dos tratamientos con plasmaféresis. El uso de tres terapias combinadas en la fase aguda fue la más frecuente, realizándose en 25 pacientes (43.9%).

No se encontró diferencia en el número de tratamientos utilizados en pacientes con crisis epilépticas contra pacientes sin crisis epilépticas ($p=0.142$), tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin crisis epilépticas en cuanto a las dosis de plasmaféresis, inmunoglobulina, metilprednisolona, rituximab o ciclofosfamida en la etapa aguda de la enfermedad. Sin embargo, entre los pacientes con estado epiléptico (mediana 3 tratamientos, min 1-max 4) se encontró diferencia contra los que no presentaron estado epiléptico (mediana 2, min 0- máximo 4) ($p=0.004$).

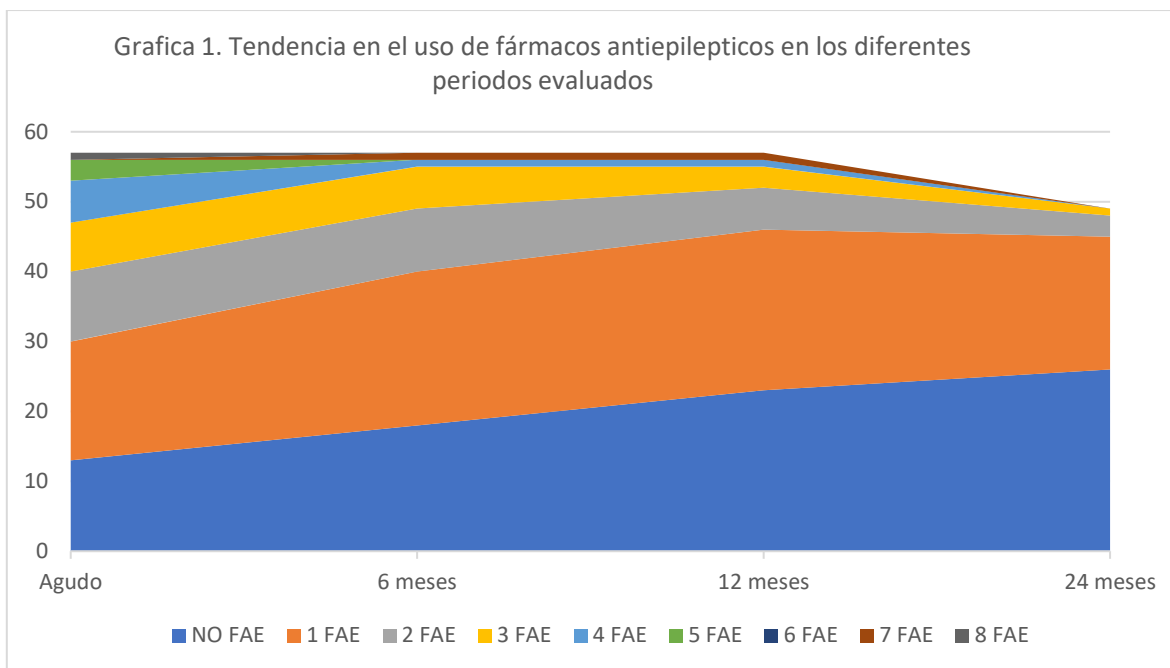
9.5. Fármacos antiepilépticos en el periodo agudo de la enfermedad

Cuarenta y cuatro (95.65%) pacientes con crisis epilépticas recibieron tratamiento con fármacos antiepilépticos, de los cuales 17 (38.6%) recibieron 1 fármaco, 10 (22.7%) recibieron 2 fármacos, 7 (15.9%) recibieron 3 FAES, 6 (13.6%) recibieron 4 fármacos, 3 (6.8%) recibieron 5 FAES y 1 paciente tomo 8 fármacos (2.3%). Entre los fármacos más utilizados se encontró el Valproato (n=24, 41.1%), Levetiracetam 23 (40.4%), Fenitoína 17 (29.9%) y Lacosamida 15 (26.3%). Estos 4 fármacos fueron usados en el estado epiléptico. Las dosis de los 4 fármacos más utilizados se encuentran en la tabla 7.

Tabla 7. Dosis de Fármacos Antiepilépticos más frecuentes

Fármaco	Total de pacientes	Dosis mg/día Mediana (min-Max)	Paciente con estado Epiléptico	Dosis mg/día Mediana (min-max)
Lacosamida	15	400 (100-400)	9	400 (200-400)
Levetiracetam	23	2000 (1000-4000)	10	4000 (2000-4000)
Valproato	23	1500 (600-3000)	11	2400 (800-3000)
Fenitoína	17	300 (250-500)	9	300 (250-300)

En el periodo agudo de la enfermedad 44 (77.19%) de los pacientes recibieron fármacos antiepilépticos, con una mediana de 2 fármacos (mínimo 1- máximo 8), a los 6 meses lo usaban 39 (68.4%) pacientes, con una mediana de 1 fármaco (min1- Max7), al año de seguimiento 34 (59.64%) pacientes continuaban usando fármacos antiepilépticos usando una mediana de 1 FAE (min 1- máx. 6) y a los 2 años de seguimiento 23 (47.9%) pacientes continuaban usando FAES, con una mediana de 1 (min 1- máx. 3). No hubo diferencia entre grupos en la evaluación a los 6 meses, 6-12 meses, y a los 24 meses. Sin embargo, la reducción de los Fármacos si fue estadísticamente significativa a lo largo del tiempo entre grupos de pacientes con crisis y sin crisis ($P=<0.0001$)



9.6 Requerimiento de terapia intensiva en la etapa aguda

La mediana de la estancia intrahospitalaria fue de 45 días, con un mínimo de 7 a un máximo de 208 días. La mediana del tiempo calculado entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento con la primera línea de tratamiento fue de 31 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 379. Quince pacientes requirieron tratamiento en la unidad de terapia intensiva (UTI), con una mediana de 46 días (mínimo 7- máximo 180) de estancia en UTI, siendo el motivo más frecuente para el ingreso a la UTI la presencia de estado epiléptico ($p=0.001$, OR 11, IC 2.75-44.67), así mismo los pacientes con estado epiléptico permanecieron más tiempo en terapia intensiva (71 vs 24.5 días, $p=0.005$). Los pacientes con estado epiléptico además presentaron complicaciones sistémicas con mayor frecuencia que los que no presentaron estado epiléptico ($p=0.027$, OR 6.286, IC 1.25-31).

9.7 Factores de Riesgo asociados a la presencia de crisis epilépticas a los 6 meses de evolución.

A los 6 meses de evolución del inicio de la etapa aguda, todos los pacientes continuaban en seguimiento, de los cuales 8 (14.03%) pacientes habían continuado con crisis epilépticas en el seguimiento, siete de los pacientes habían presentado crisis epilépticas en la

etapa aguda de la enfermedad y un paciente inicio con crisis epilépticas después de la etapa aguda de la enfermedad. El desglose de las características en el seguimiento a 6 meses se encuentra en las tablas 8 y 9.

Tabla 8 Características clínicas de los pacientes en el periodo agudo de la enfermedad que persistieron con crisis Epilépticas y sin crisis Epilépticas a los 6 meses de evolución

Variable	No crisis Epiléptica N=49 N (%)	Si crisis epiléptica N=8 N (%)	P=
Sexo			
Masculino	30 (61.2)	4 (50)	0.702
Retraso de más de 4 semanas entre el diagnóstico y el tratamiento	30 (61.2)	6 (75)	0.697
Recaída	8 (16.3)	0	0.548
Características clínicas en el periodo agudo			
Crisis epiléptica	39 (79.6)	7 (87.5)	1.000
Movimientos anormales	30 (61.2)	4 (50)	0.702
Alteración del nivel de conciencia	18 (36.7)	3 (37.5)	1.00
Disautonomías	29 (59.2)	4 (40)	0.709
Primer síntoma crisis epiléptica	12 (24.5)	6 (75)	0.009
Primer síntoma psiquiátrico o cognitivo	38 (77.6)	2 (25)	0.006
Teratoma	5 (10.2)	0	1.000
Crisis Epilépticas			
Crisis focal no motora con preservación de la conciencia	8 (16.3%)	4 (50%)	0.05
Crisis focal motora con preservación de la conciencia	5 (10.2%)	4 (50%)	0.016
Estado epiléptico	11 (22.4)	3 (37.5)	0.391
Estado Superrefractario	2 (4.1)	1 (12.5)	0.370
EEG anormal	43 (87.8)	8 (100)	0.580
GTE 6 o mas	42 (85.7)	7 (87.5)	1.00
IRM anormal	42 (85.7)	7 (87.5)	1.00
PET anormal	44 (95.7)	8 (100)	1.00
LCR anormal	24 (49)	6 (75)	0.258
LCR pleocitosis	25 (51)	5 (62.5)	0.709
LCR proteinorraquia	4 (8.2)	3 (37.5)	0.050
Tratamiento dirigido a la enfermedad	47 (95.9)	8 (100)	1.000
Metilprednisolona	45 (91.8)	7 (87.5)	0.545
Plasmaféresis	38 (77.6)	8 (100)	0.332
Inmunoglobulina	6 (12.2)	0 (0)	0.580
Rituximab	13 (26.5)	2 (25)	1.00
Ciclofosfamida	23 (46.9)	3 (37.5)	0.715
Requerimiento de UTI	12 (24.5)	3 (37.5)	0.422

No mejoría después de 4 semanas de inicio de tratamiento	9 (18.4)	1 (12.5)	1.000
---	----------	----------	-------

NORSE- Estado Epiléptico refractario de nuevo inicio. LCR líquido cefalorraquídeo, EEG- Electroencefalograma. GTE- Grand total EEG score. IRM- Imagen de resonancia magnética. PET- Tomografía por emisión de positrones. UTI- Unidad de Terapia Intensiva.

Estadístico de prueba: Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher

Tabla 9 Características clínicas de los pacientes en el periodo agudo de la enfermedad que persistieron con crisis Epilépticas y sin crisis Epilépticas a los 6 meses de evolución (Variables Cuantitativas)

Variable	Ausencia de crisis epilépticas N=49 Mediana (min-max)	Presencia de crisis epilépticas N=8 Mediana (min-max)	P*
Edad (años)	28 (15-55)	20 (18-34)	0.020
Tiempo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento	31.5 (2-1460)	37.5 (5-370)	0.705
LCR celularidad	8 (0-100)	7 (2-27)	0.866
LCR proteínas (mg/dl)	27 (8-83)	36.5 (20-282)	0.048
LCR glucosa (mg/dl)	63 (45-96)	58 (51-88)	0.637

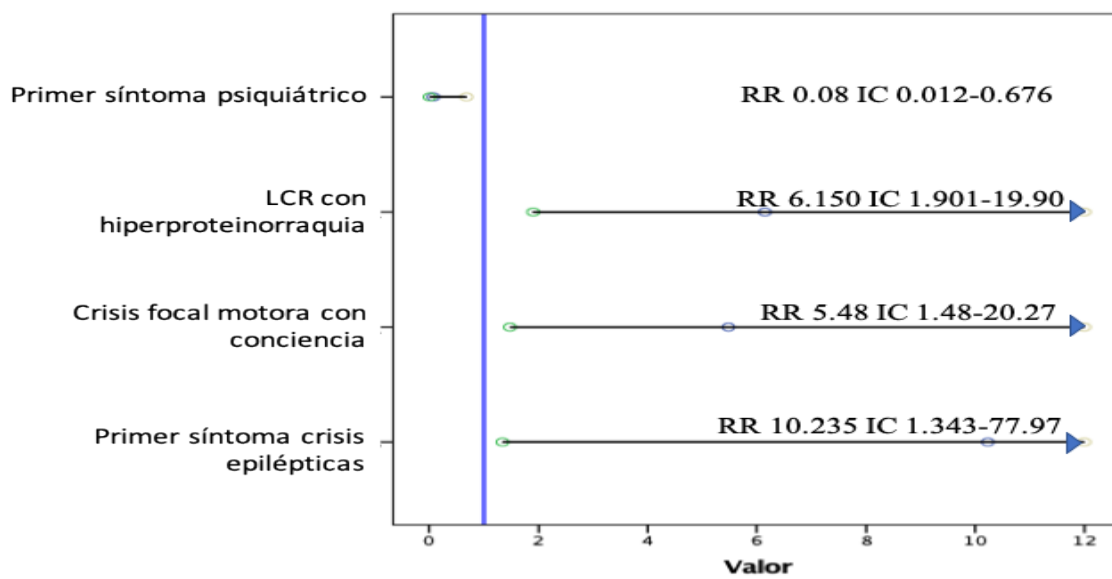
Estadístico de prueba Prueba U de Mann-Whitney

Al hacer un análisis con todos los pacientes se encontró entre las variables que se encontraron como factores de riesgo para presentar crisis epilépticas a los 6 meses se encuentran: Primer síntoma crisis epilépticas ($p=0.009$, RR 6.5 IC 1.45-29.17), crisis focal no motora con preservación de la conciencia ($p=0.05$ RR 3.75 IC 1.095-18.85), crisis focal motora con preservación de la conciencia ($p=0.016$ RR 5.33 IC 1.62-17.515), líquido cefalorraquídeo con proteinorraquia ($p=0.05$ RR 4.23 IC 1.30-14.129). Entre las variables continuas se encontraron la edad (20 años vs 28 años $p=0.020$) y la cantidad de proteínas en LCR (36.5 vs 28 $p=0.048$)

Como factores de protección para la presencia de crisis a los 6 meses de evolución se encontró el inicio con un síntoma psiquiátrico ($p=0.006$, RR 0.142 IC 0.032-0.633). No se encontraron alteraciones paraclínicas en la IRM o el PET que significaran riesgo para la persistencia de crisis epilépticas. Tampoco se relacionó con la gravedad de la enfermedad de manera aguda.

Al realizar el análisis estadístico, solo con los 46 pacientes que en el periodo agudo de la enfermedad habían presentado crisis epilépticas se encuentra que los factores de riesgo para continuar con crisis epilépticas a los 6 meses son: primer síntoma crisis epilépticas ($P=0.007$, RR 10.235 IC 1.343-77.97), crisis focal motora con preservación de la conciencia ($p=0.020$ RR 5.48 IC 1.48-20.27), LCR hiperproteínorraquia ($p=0.020$, RR 6.150 IC 1.901-19.90). Como factor de protección se encontró el inicio con primer síntoma psiquiátrico ($p=0.005$ RR 0.08 IC 0.012-0.676)

Grafico 2. Factores de Riesgo para la persistencia de crisis epilépticas a 6 meses



Los datos que resultaron significativos entre los pacientes con presencia de crisis en el periodo agudo y que persistieron con crisis epilépticas, se realizó una regresión logística. Encontrando para el modelo de hiperproteínorraquia presente, primer síntoma crisis epiléptica y crisis focal motora con conciencia un logaritmo de verosimilitud de 19.84, con R cuadrado de Cox y Snell de 0.344 y R cuadrado de Nagelkerke de 0.599. Los resultados de las variables de la ecuación se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados del modelo de regresión logística para la presencia de crisis epilépticas a los 6 meses del seguimiento

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	sig.	Exp (B)	95% C.I para EXP (B)	
							Inferior	Superior
LCR proteinorraquia	2.767	1.402	3.895	1	0.048	15.912	1.019	248.407

Primer síntoma crisis Epiléptica	3.546	1.607	4.878	1	0.027	34.768	1.491	810.775
Crisis focal motora con conciencia	2.888	1.341	4.640	1	0.031	17.954	1.297	248.46
Constante	-3.754	1.737	4.670	1	0.031	0.023		

9.8 Factores de Riesgo asociados a la presencia de crisis epilépticas entre los 6 a los 24 meses de seguimiento.

Los 57 (100%) pacientes se encontraron en seguimiento a los 12 meses y 48 (84%) a los 24 meses. En el periodo entre 6 a 24 meses, 8 pacientes presentaron crisis epilépticas, sin embargo, solamente 4 (7%) pacientes tenían crisis epilépticas no provocadas, en 2 pacientes se documentó otra etiología y 2 tuvieron diagnóstico de recaída. Solamente 1 paciente debuto con crisis epilépticas en este periodo, no se identificó una etiología para sus crisis epilépticas por lo que se incluyó en el análisis. La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 31 meses (min 12-max 60). Las ultimas crisis reportadas fueron entre los 15 a 20 meses. Los cuatro pacientes que presentaron crisis epilépticas no provocadas aun usaban fármacos antiepilépticos. Al realizar el análisis univariado se encontró como factores de riesgo para la presencia de crisis epilépticas no provocadas la edad ($p=0.040$), la presencia de hiperproteíorraquia ($p<0.0001$), la presencia de pleocitosis ($p<0.0001$), la persistencia de crisis epilépticas a los 6 meses de la evolución ($p=0.001$). Sin embargo, al realizar un análisis multivariado con regresión de riesgos proporcionales de Cox no se encontraron factores de riesgo para la persistencia de crisis epilépticas.

10. DISCUSION

La encefalitis anti-NMDA es la encefalitis autoinmune más frecuente⁽⁴⁵⁾, siendo las crisis epilépticas la segunda manifestación clínica más frecuente en su fase activa, y también es una etiología frecuente de estado epiléptico de recién inicio.^(45,46) El debut de la enfermedad con crisis epilépticas es más frecuente en hombres entre 12 a 17 años de edad^(30,37,45), pero se pueden presentar durante la evolución de la enfermedad. En la cohorte actual fueron el primer síntoma en 18 (31.6%) de los pacientes, sin diferencia estadística por sexo ($p=0.208$), ni por edad ($p=0.061$).

Las crisis epilépticas en el periodo activo de la encefalitis autoinmune corresponden a crisis sintomáticas agudas, y en algunas encefalitis la evolución a epilepsia es más clara que

en otros casos. En la encefalitis por antiNMDA existe la controversia sobre si se tiene potencial epileptogénico o son crisis epilépticas sintomáticas por persistencia del patógeno.⁽¹⁷⁾

La evolución en la mayoría de los casos es hacia la libertad de crisis epilépticas a pesar de discontinuar el FAE, entre las referencias revisadas la libertad de crisis se obtiene entre 83 a 100% de los casos en un periodo de 3 a 24 meses.^(33,36,37)

Las crisis focales suelen ser las que se presentan más frecuentemente en las series reportadas, entre el 54.5% al 74.1%^(33,36,37), pero además son las que tienden a persistir por más tiempo⁽¹⁶⁾, en nuestra cohorte las crisis focales se presentaron en 30 (52.6%) y las generalizadas en 35 (61.4%) de los pacientes, veintidós (43.5%) de estos pacientes presentaron tanto crisis focales y generalizadas. Las crisis focales fueron las más persistentes en el seguimiento, once (84%) de los pacientes con crisis epilépticas reportadas presentaron crisis focales. Incluso la presencia de crisis focales con preservación de la conciencia, al inicio de la enfermedad, se encontró como un factor de riesgo para la persistencia de crisis epilépticas a los 6 meses de evolución ($p=0.027$), posiblemente como un indicador de afección focal de la enfermedad en áreas con mayor concentración de receptores anti-NMDA en la superficie de las neuronas y por lo tanto también podrían ser áreas que requieren mayor tiempo para su recuperación funcional posterior al inicio del tratamiento.

Las crisis epilépticas en la encefalitis autoinmune no tienen un tratamiento específico con FAEs, aunque en algunas cohortes se han reportado el control de una minoría de los pacientes con solo medicamentos⁽¹⁶⁾, la mayor parte de las series reportadas han usado tratamiento inmunomodulares para el control de las crisis epilépticas. El uso de tratamiento inmunomodulador permite alcanzar libertad de crisis con mayor rapidez. En nuestra serie la mayoría de los pacientes con epilepsia recibieron la terapia combinada: fármacos antiepilépticos y el uso de terapias inmunomoduladora. No se encontraron diferencias en el uso de una terapia inmunomoduladora en específico y la persistencia de crisis epilépticas a largo plazo. Únicamente si fue evidente que los pacientes con estados epilépticos requirieron más dosis de fármacos y terapias de inmunosupresores, sin embargo, esto no tuvo impacto para la presencia de crisis en el seguimiento ($p=0.370$). El retiro de Fármacos antiepilépticos no tuvo impacto sobre la presencia de crisis epilépticas en el seguimiento en nuestra serie y en otras reportadas.

La frecuencia de estado epiléptico en la encefalitis autoinmune se encuentra entre 20 al 40% .^(16,34-37) Se he observado que los pacientes con estado epiléptico por cualquier patología son de alto costo para los hospitales, sobre todo si requieren de la admisión a la unidad de terapia intensiva.^(47,48) En el caso de nuestros pacientes son los que requirieron más dosis de tratamiento, más días de estancia intrahospitalaria, mayor tiempo en terapia intensiva y presentaron mayores complicaciones, pero a pesar de la gravedad en la etapa aguda de la enfermedad, la presencia de estado epiléptico no fue un factor de riesgo para la persistencia de las crisis epilépticas.

Existen estudios previos que valoran la evolución de las crisis epilépticas con la finalidad de encontrar factores de riesgo para la presencia de epilepsia, el hallazgo predominante es la remisión de las crisis epilépticas, en especial posterior al uso de inmunomoduladores, entre el 80% al 100% de los pacientes se encuentran libres de crisis después de 3 a 24 meses de seguimiento.^(16,33) Entre los factores de riesgo previamente reportados se encuentran la admisión a la terapia intensiva⁽³³⁾, pacientes pediátricos⁽³⁶⁾, la presencia de tumor⁽³³⁾, el estado de coma⁽³³⁾, crisis focales⁽³⁴⁾, anormalidades en la resonancia⁽³⁴⁾, presencia de estado epiléptico⁽³⁴⁾ y algunas anormalidades del EEG⁽³⁵⁾, que por una parte se pueden englobar como factores de gravedad de la enfermedad o y por otra como marcadores de lesión focal en el cerebro. En algunos de los estudios no se encontraron factores de riesgo para la persistencia de las crisis epilépticas.⁽³⁷⁾ El uso de inmunoterapia se ha encontrado como una maniobra terapéutica que permite controlar las crisis epilépticas en un periodo más corto de tiempo.⁽¹⁶⁾

En la cohorte actual, la persistencia de crisis a los 6 meses del inicio de la enfermedad, a pesar del uso de terapia inmunomoduladora y fármacos antiepilepticos, en nuestra cohorte se encontró en 7/46 pacientes, entre los cuales se encontró que los factores de riesgo fueron: primer síntoma crisis epilépticas, la presencia de crisis focal motora con preservación de la conciencia y LCR con proteinorraquia. El inicio con un síntoma psiquiátrico o cognitivo fue un factor de protección para la persistencia de las crisis epilépticas a 6 meses.

La persistencia de crisis de manera prolongada, más allá de los 6 meses, se presentaron en 8 pacientes, de los cuales 2 pacientes se diagnosticaron como recaídas de la enfermedad, y en 2 se encontraron otras etiologías, por lo que solo se concluyó el diagnostico de epilepsia en 4 (7%). Se identificaron inicialmente diversos factores de riesgo para la persistencia de

crisis epilépticas no provocadas, sin embargo en el análisis multivariado no se identificó ningún factor de riesgo, sin embargo se reconoce que existe un sesgo porque no existe suficiente muestra que llegue el desenlace esperado. Finalmente, la última crisis reportada se encuentra en el periodo entre 15 a 20 meses, por lo que apoya lo observado previamente, la tendencia a la remisión antes de 24 meses de evolución con lo que continua confirmándose la diferencia entre la epilepsia autoinmune y la epilepsia por otras etiologías en la que todas las crisis epilépticas podrían corresponder a la persistencia de anticuerpos.⁽³³⁾

En la cohorte actual no se encontró que la presencia de estado epiléptico refractario, la puntuación en el GTE. La presencia o ausencia de anomalías en la resonancia o el estado de coma tuvieran implicaciones para el desarrollo de epilepsia en los pacientes.

Los factores de riesgo son distintos en los diversos estudios, cabe mencionar que la metodología es diferente en cuanto al tiempo de seguimiento de las crisis epilépticas de crisis persistentes y que algunos incluyeron otros tipos de encefalitis autoinmune, en nuestra cohorte no se encontraron alteraciones en estudios de EEG, PET o IRM que pudieran ser indicativos del riesgo de persistencia de crisis epilépticas, sin embargo el tiempo para la obtención de este estudio tuvo un rango prolongado, lo que tiene repercusiones en los resultados.

Una de las debilidades de nuestro estudio es que algunos casos se analizaron de forma retrospectiva, por lo que algunas variables como la cantidad de crisis epilépticas en el periodo agudo de la enfermedad no pudieron ser evaluadas, y otra debilidad es que el estudio de LCR se realiza de forma cuantitativa, por lo que desconocemos cual es la implicación de la cantidad de anticuerpos en el LCR de manera inicial sobre el curso clínico a largo plazo en la enfermedad, y finalmente solo el 85% de los pacientes concluyeron el seguimiento a 24 meses. Sin embargo, entre las fortalezas de nuestra cohorte es que fue tratada y estudiada en un solo centro, con criterio de inclusión uniformes y con seguimiento a largo plazo de manera constante.

11. CONCLUSIONES

Coincidiendo con estudios previos, las crisis epilépticas tienden a la remisión en la mayoría de los pacientes y su presencia fuera del periodo agudo de la enfermedad puede ser indicativas de recaídas. El uso de fármacos antiepilépticos por tiempo prolongado puede ser inapropiado. Los pacientes que inician con crisis epilépticas, en especial con crisis focales,

con menor edad y LCR con hiperproteorraquia podrían requerir el tratamiento antiepiléptico por tiempo más prolongado sin embargo el resto de los pacientes podrían beneficiarse de una reducción temprana de los fármacos en cuanto se encuentre libertad de crisis posterior al uso de terapia inmunomoduladora.

12. REFERENCIAS

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671-675.
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-1351.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
5. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology*. 2016;86(8):779-786.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
9. Marson, AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008 Dec;49 Suppl 9:3-6.
10. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F, Specchio LM, Verrotti A, Capovilla G, Michelucci R, Zaccara G. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:2-12
11. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839-887.
12. Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, Ekizoglu E, Baysal-Kirac L, Ulusoy C, Peach S, Gundogdu G, Sencer S, Sencer A, Kucukali CI, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Baykan B. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):684-692

13. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, Agostini M, Vernino S. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):397-402.
14. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(5):431-440
15. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, Vincent A, Lang B. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Jun;54(6):1028-1035
16. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, van Donselaar CA, Majoie MHJM, Neuteboom RF, Sillevius Smitt PAE, Thijs RD, Titulaer MJ. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA(B)R encephalitis. *Neurology.* 2019 May 7;92(19):e2185-e2196.
17. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404.
18. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016;87(23):2471-2482.
19. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004;127(Pt 3):701-712.
20. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014;76(1):108-119.
21. Serafini A, Lukas RV, VanHaerents S, Warnke P, Tao JX, Rose S, Wu S. Paraneoplastic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;61:51-58.
22. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016;46(2):148-157.
23. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014;75(2):317-323.
24. Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, Jurek B, Ly LT, Brandl D, Rost BR, Stumpf A, Schulz P, Radbruch H, Hauser AE, Pache F, Meisel A, Harms L, Paul F, Dirnagl U, Garner C, Schmitz D, Wardemann H, Prüss H. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain.* 2016;139(Pt 10):2641-2652.
25. Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, Martín-García E, Aguilar E, Titulaer MJ, Petit-Pedrol M, Jain A, Balice-Gordon R, Lakadamyali M, Graus F, Maldonado R, Dalmau J. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain.* 2015;138(Pt 1):94-109.
26. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, Meyers E, Espinera A, Haas KF, Schmitt SE, Gerard EE, Gofton T, Kaplan PW, Lee JW, Legros B, Szaflarski JP, Westover BM, LaRoche SM, Hirsch LJ: Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology.* 2015;85(18):1604-1613.
27. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at

- diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):167-177.
28. Wright S, Hashemi K, Stasiak L, Bartram J, Lang B, Vincent A, Upton AL. Epileptogenic effects of NMDAR antibodies in a passive transfer mouse model. *Brain.* 2015;138(Pt 11):3159-3167.
 29. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091-1098.
 30. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65.
 31. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019;92(3):e244-e252.
 32. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhäupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1095-9.
 33. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, Hong Z. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia.* 2017; 58(12):2104-2111.
 34. Huang Q, Ma M, Wei X, Liao Y, Qi H, Wu Y, Wu Y. Characteristics of Seizure and Antiepileptic Drug Utilization in Outpatients With Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2019;9:1136.
 35. Yao L, Yue W, Xunyi W, Jianhong W, Guoxing Z, Zhen H. Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: A follow-up study in East China. *J Clin Neurosci.* 2019;68:73-79
 36. Gofshteyn JS, Yeshokumar AK, Jette N, Thakur KT, Luche N, Yozawitz E, Varnado S, Klenofsky B, Tuohy MC, Ankam J, Torres S, Hesdorffer D, Nelson A, Wolf S, McGoldrick P, Yan H, Basma N, Grinspan Z. Clinical and electrographic features of persistent seizures and status epilepticus associated with anti-NMDA receptor encephalitis (anti-NMDARE). *Epileptic Disord.* 2020; 22(6):739-751.
 37. Qu XP, Vidaurre J, Peng XL, Jiang L, Zhong M, Hu Y. Seizure Characteristics, Outcome, and Risk of Epilepsy in Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2020 Apr;105:35-40.
 38. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25-36
 39. Chen Z, Wu D, Wang K, Luo B. Cognitive Function Recovery Pattern in Adult Patients With Severe Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Longitudinal Study. *Front Neurol.* 2018;9:675.
 40. Chakraborty T, Hocker S. Weaning from antiseizure drugs after new onset status epilepticus. *Epilepsia.* 2019 May;60(5):979-985.
 41. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Kim TJ, Shin YW, Abdullah S, Byun JI, Sunwoo JS, Kim KT, Yang TW, Lee WJ, Moon HJ, Kim DW, Lim BC, Cho YW, Yang TH, Kim HJ, Kim YS, Koo YS, Park B, Jung KH, Kim M, Park KI, Jung KY, Chu K, Lee SK. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019;85(3):352-358.

42. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523.
43. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):922-930.
44. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
45. Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, Psaila K, Harmon M, Randell T, Schorr EM, Han H, Hoang H, Soudant C, Jette N. Seizures in autoimmune encephalitis-A systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*. 2021;62(2):397-407.
46. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019; 68:72-78.
47. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Amengual-Gual M, Loddenkemper T. The burden of decisional uncertainty in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia*. 2020; 61(10):2150-2162.
48. Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, Barcia Aguilar C, Loddenkemper T. Estimating the cost of status epilepticus admissions in the United States of America using ICD-10 codes. *Seizure*. 2019; 71:295-303.