



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**



T E S I S

**INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO EN ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI
NMDA-R EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**



**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. GIBRAN FELIPE AZAMAR MORALES

ASESOR DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ

Ciudad de México, Abril 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



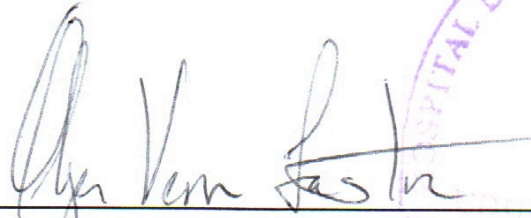
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

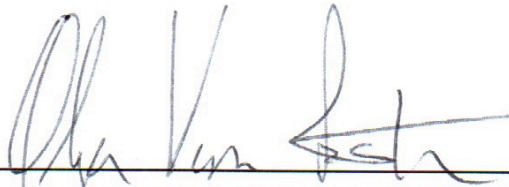


DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefe de Servicio de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social



DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefe de Servicio de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social



DR. GIBRAN FELIPE AZAMAR MORALES

Médico Residente de 4° año de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social

No. de Registro

R-2020-3501-078

ÍNDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ABSTRACT.....	5
III.	INTRODUCCIÓN	6
IV.	MATERIAL Y METODOS	11
V.	RESULTADOS	13
VI.	DISCUSIÓN	21
VII.	CONCLUSIONES	26
VIII.	BIBLIOGRAFIA	27
IX.	ANEXOS	33

RESUMEN

TÍTULO: ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTI NMDA-R EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

ANTECEDENTES: El índice neutrófilo/linfocito es un marcador inflamatorio utilizado ampliamente en enfermedades de carácter autoinmune, demostrando utilidad cuando es aplicado con fines diagnósticos, pronósticos y de seguimiento en los pacientes. Sin embargo, en la actualidad, su utilidad en la encefalitis autoinmune anti NDMA-R permanece poco reconocido.

OBJETIVO: Comparar las cifras del índice neutrófilo/linfocito de los pacientes con encefalitis autoinmune anti NMDAR al ingreso hospitalario respecto a un grupo control.

MATERIAL Y METODOS: Realizamos un estudio transversal retrospectivo en el Hospital Especialidades CMN Raza, incluimos pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune anti NMDA-R registrados en la base de datos de nuestro hospital en el periodo comprendido 2015 a 2019. Se calculó el índice linfocito/neutrófilo al ingreso hospitalario y se comparó con controles sanos. Realizamos estadística descriptiva, Shapiro-Wilk (K-S), chi-cuadrada, T de student, U de Mann-Whitney y curva ROC.

RESULTADOS: Se incluyeron 45 pacientes, 46.7% (n=21) con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti NMDA-R, el restante 53.3% (n=24) correspondieron a controles. La curva ROC demostró un área bajo la curva de 0.853, demostrando que un valor del índice neutrófilo/linfocito igual o superior a 2.407 ofrece la mejor sensibilidad (80.95%) y especificidad (79.17%).

CONCLUSIÓN: Un punto de corte en el índice neutrófilo/linfocito igual o superior a 2.4 posee buena sensibilidad y especificidad al compararse con controles sanos, esto brindaría apoyo diagnóstico, principalmente en pacientes sin comorbilidades que debuten con esta entidad.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis autoinmune, receptor N-metil-D-Aspartato, índice neutrófilo/linfocito.

ABSTRACT

TITLE: NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO IN AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS ANTI NMDA-R IN A THIRD LEVEL CENTER

BACKGROUND: Neutrophil / lymphocyte ratio is an inflammatory marker widely used in autoimmune diseases, demonstrating utility when applied for diagnostic, prognostic and follow-up purposes in patients. However, at present, its utility in anti-NMDA-R autoimmune encephalitis remains poorly recognized.

OBJECTIVE: Compare the neutrophil / lymphocyte ratio in patients with anti-NMDAR autoimmune encephalitis at hospital admission compared to a control group.

MATERIAL AND METHODS: We carried out a retrospective cross-sectional study at the Hospital Especialidades CMN Raza, including patients with a confirmed diagnosis of anti-NMDA-R autoimmune encephalitis registered in the database of our hospital in the period from 2015 to 2019. The neutrophil/lymphocyte ratio at admission was calculated and compared with healthy controls. We performed descriptive statistics, Shapiro-Wilk (K-S), chi-square, student's T, Mann-Whitney's U and ROC curve.

RESULTS: A total of 45 patients were included, 46.7% (n = 21) with a diagnosis of Anti NMDA-R autoimmune encephalitis, and the remaining 53.3% (n = 24) corresponded to controls. The ROC curve showed an area under the curve of 0.853, demonstrating that a neutrophil / lymphocyte ratio equal or greater than 2,407 offers the best sensitivity (80.95%) and specificity (79.17%).

CONCLUSION: A cut point in the neutrophil / lymphocyte ratio equal to or greater than 2.4 has good sensitivity and specificity when compared with healthy controls, this would provide diagnostic support, mainly in patients without comorbidities that debut with this entity.

KEY WORDS: Autoimmune encephalitis, N-methyl-D-Aspartate receptor, neutrophil/lymphocyte ratio.

INTRODUCCIÓN

Corsellis y cols., (1-2) describieron en 1968 una entidad que denominaron encefalitis límbica por sus características clínico-patológicas. Definieron alteraciones afectivas, mnésicas, neurovegetativas y de sueño, que se asociaban a signos inflamatorios del líquido ceforraquídeo, perturbaciones electroencefalográficas y lesiones de la circunvolución límbica.

En el año 1997, Nokura et al., (3) publicaron un reporte de caso acerca de una mujer de 19 años, la cual desarrolló pérdida de memoria, psicosis, coma, convulsiones e hipoventilación central. Una extensa evaluación reveló una concentración elevada de alfafetoproteína sérica (AFP) y la presencia de un tumor ovárico. Después de la resección del tumor, un teratoma inmaduro por patología, la paciente tuvo una recuperación significativa de su función cognitiva con algunas secuelas psicóticas. El diagnóstico sospechoso fue una combinación rara de encefalitis límbica paraneoplásica y encefalitis del tronco encefálico, se propuso entonces una reacción cruzada inmunológica como el patomecanismo, sin embargo, la falta de un anticuerpo específico sugirió inmunidad mediada por células en lugar de mediada por globulina.

Más tarde, en el año 2007 Dalmau et al., (4-5) publicaron el primer artículo sobre 12 casos de encefalitis asociada a anticuerpos contra receptor de N-metil D-aspartato (EAI NMDAR (+)); este grupo identificó los auto antígenos diana de los anticuerpos, que son heterómeros que contienen subunidades NR1 y NR2 del NMDAR, también expresados por los tumores asociados, que en este caso eran teratomas de ovario.

El descubrimiento de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDAR) fue de gran relevancia, ya que estos a su vez, forman parte de una familia de receptores neuronales pertenecientes a los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs), siendo que este último es el aminoácido que regula la gran mayoría de la neurotransmisión excitadora en todo el cerebro y la médula espinal. (6).

El NMDAR también fundamental para el desarrollo y la función del sistema nervioso y para la neurotoxicidad. El bloqueo NMDAR interfiere con la formación y el recuerdo de la memoria y las mutaciones dentro de las regiones codificantes de los genes de la subunidad del NMDAR están asociadas con un espectro de enfermedades neurológicas y trastornos neuropsiquiátricos, desde la esquizofrenia hasta la epilepsia. (7)

En cuanto a la encefalitis, se describe como la inflamación del parénquima cerebral con disfunción neurológica asociada y puede deberse a una amplia variedad de causas infecciosas y autoinmunes. (8)

En la encefalitis autoinmune (EAI), el descubrimiento de autoanticuerpos dirigidos a proteínas en el cerebro se ha aplicado para su diagnóstico, (9) permitiendo que, a lo largo de los años, se hayan caracterizado los auto anticuerpos asociados y hoy en día, se puedan identificar dos clases diferentes de anticuerpos: aquellos contra las estructuras de la superficie celular y aquellos contra las moléculas intracelulares. (10).

Actualmente hay 16 encefalopatías autoinmunes en los que los autoanticuerpos son dirigidos contra receptores neuronales excitadores o inhibidores o proteínas involucradas en la integración de señales somatodendríticas, agrupamiento y modulación de receptores, sinápticos recaptación de vesículas o sinaptogénesis. (11)

La mayoría de las EAI ocurren en pacientes sin desencadenantes inmunológicos aparentes. Los trastornos más frecuentemente reconocidos por motivos clínicos son la EAI NMDAR (+) y la encefalitis límbica. (12)

En adolescentes y los adultos se presenta con mayor frecuencia síntomas psiquiátricos, agitación, alucinaciones, delirios y catatonía. La enfermedad progresa en un período de días o semanas para incluir la reducción del habla, déficit de memoria, discinesias orofaciales y de las extremidades, convulsiones, disminución del nivel de conciencia e inestabilidad autónoma manifestada como exceso de salivación, hipertermia, fluctuaciones de la presión arterial, taquicardia o hipoventilación central. (12 - 13)

En 2012, se publicó por Zuliani L, et al. (14) los criterios diagnósticos de sospecha y definitivos para lo que ellos denominaron “Síndromes asociados con anticuerpos de superficie neuronal”, estableciendo diversas consideraciones para la determinación de anticuerpos.

Uno de esos colaboradores fue Graus F, mismo que años más tarde, con su grupo de investigadores, consideraría que no era realista incluir el estado de los anticuerpos como parte de los criterios de diagnóstico temprano, ya que las pruebas de anticuerpos no son fácilmente accesibles y los resultados pueden tardar varias semanas en obtenerse. Además, la ausencia de autoanticuerpos no excluye la posibilidad de que un trastorno esté inmunomediado, y una prueba positiva no siempre implica un diagnóstico preciso. Proponiendo entonces criterios para el diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por NMDAR. (ANEXO 1)(15).

Ya que el diagnóstico de esta entidad requiere diversos estudios, muchas veces no disponibles en nuestro medio, surge la necesidad de implementar estrategias diagnósticas para la enfermedad, como ha sido el índice neutrófilo linfocito. (INL)

Partiendo de la idea que los neutrófilos son importantes modulación de la inflamación y en el ajuste de las respuestas inmunes. (16) Son capaces de presentar antígenos, regular actividad celular o daño directo a los tejidos y de participar en cada fase de enfermedades autoinmunes (inmunización, transición y fases efectoras). (17)

Por su parte, los linfocitos T tienen un papel central en la regulación del sistema inmune. Normalmente, no reaccionan contra los autoantígenos ya que diversos puntos de control eliminan las células T ingenuas autorreactivas, sin embargo, la falla de cualquiera de estos puntos de control puede causar la expansión incontrolada de estas células T autorreactivas que conducen al desarrollo de enfermedades autoinmunes. (18)

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es un valor numérico que se obtiene dividiendo el número de neutrófilos entre el número de linfocitos. (19). Las primeras referencias a su uso están relacionadas con infecciones graves y cambios en la función adrenocortical en animales bajo estrés. (20).

En 1995, Goodman et al. publicó uno de los primeros usos clínicos de NLR en humanos como marcador de apendicitis aguda: un NLR ≥ 3.5 tenía una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad que el número absoluto de leucocitos. (20-21).

Desde entonces, el INL ha sido evaluado en una serie de estudios que involucran tumores malignos, fiebre mediterránea familiar, enfermedades cardiovasculares y algunas enfermedades reumáticas e incluso tuberculosis. (22-23).

Dentro del espectro de las enfermedades neurológicas de carácter autoinmune, el uso del INL se ha extendido a diversas entidades como la esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, miastenia gravis y la propia encefalitis autoinmune.

D'Amico E, et al., (24) estudiaron pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, encontrando que la relación del INL era mas alta a mayor actividad de la enfermedad (1 ± 0.4 vs. 0.7 ± 0.4 , $p = 0.032$). Por su parte, Hemond C, et al., (25) también describieron que los niveles más altos de INL predecían un aumento de la discapacidad relacionada con la esclerosis múltiple ($p < 0.001$). Incluso, los reportes de Demirci S, et al., (26) estimaron que el valor de corte del INL para predecir el diagnóstico y actividad era 2.04 y 3.90 respectivamente.

De igual forma, en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, Lin J, et al., (27) observaron niveles aumentados del INL ($p < 0.001$), en comparación con pacientes sanos y un mayor nivel del INL ($p < 0.001$) en pacientes con ataque agudo en comparación con los pacientes en remisión.

Otros estudios, también han demostrado que los niveles más altos del INL se correlacionan con actividad grave en pacientes con miastenia gravis ($P < 0.001$). (28) En lo que respecta a encefalitis autoinmune, destaca la investigación de Zhang Q, et al., (29) quienes determinaron las poblaciones de linfocitos en líquido cefalorraquídeo, sugiriendo que las relaciones CD4: CD8 y los linfocitos B en el LCR pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial de la EA con enfermedad infecciosa del SNC, esto respaldado por los hallazgos en los recuentos celulares del liquido cefalorraquídeo en estas entidades.

En cuanto al uso del INL en encefalitis autoinmune, Qiu X, et al., (30) demostraron que el aumento del INL y un recuento bajo de linfocitos se asociaron con el mal pronóstico de la encefalitis autoinmune ($P = 0.001$), para ambos. Sugirieron también que los valores del INL > 4.45 eran el punto de corte para predecir resultados adversos de enfermedad. Además, Zeng Z, et al., (31) observaron que el INL no sólo era mayor con respecto a controles sanos ($p < 0.001$), sino que también fue mayor en pacientes con impedimentos severos ($p < 0.001$). En esta última investigación se estableció que el mejor valor de corte del INL para predecir la actividad grave de la enfermedad fue 4,82, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 88%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo transversal cuyo objetivo principal fue evaluar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito al ingreso hospitalario en los pacientes con encefalitis autoinmune anti NMDA-R en comparación con un grupo control.

Fueron seleccionados pacientes del servicio de medicina interna y neurología del centro médico nacional La Raza en el periodo comprendido del 2015 – 2019. Los criterios de inclusión para este grupo de pacientes fueron todos aquellos que cumplieran con el diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune propuestos por Graus et al, contaran con la toma de biometría hemática al ingreso hospitalario, mayores de 18 años, sin hacer distinción por género. Siendo excluidos aquellos pacientes en los que se determina infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), contaran con alguna otra enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide, etc.) o que se encontrara registro de administración e ingesta de medicamentos antimicrobianos, esteroides y moduladores de la respuesta inmune en por lo menos siete días previos a la toma de muestras de laboratorio con fines diagnósticos. Dichos pacientes fueron comparados con un número similar de hombres y mujeres aparentemente sanos, los cuales formaron parte del grupo control, quienes para su selección debieron cumplir con la mayoría de edad, que se encontraran en el rango de edad promedio con respecto a los pacientes con encefalitis autoinmune y conocerse aparentemente sanos al momento de ser incluidos en el estudio.

Se realizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de resumen y tendencia central para variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk (K-S). El contraste de hipótesis fue realizado mediante la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados en cualquiera de las celdas de una tabla de contingencia estuviesen debajo de 5. Para los datos de distribución normal y homogeneidad de varianzas

se utilizó la prueba T de student para la comparación de medias entre 2 grupos, en caso contrario se optó por la prueba de U de Mann-Whitney.

Se realizó curva ROC para evaluar sensibilidad y especificidad con elaboración de tabla de contingencia para calcular valor predictivo positivo y negativo, así como el likelihood ratio positivo y negativo.

Todos los análisis estadísticos fueron considerados significativos cuando el valor de p fuese menor a 0.05.

RESULTADOS

Un total de 45 pacientes cumplieron con los criterios de selección, 46.7% (n=21) con diagnóstico de encefalitis autoinmune, y el restante 53.3% (n=24) correspondieron a controles.

La edad promedio fue de 30 \pm 8 años, ligeramente mayor en el grupo de EAI de forma no significativa (32 vs 28 años, U de Mann-Whitney: p=0.864) (Tabla 1).

Tabla 1. Medias demográficas por edad y genero

Grupo	Media de edad	IC 95% para la media de edad		Masculino		Femenino	
		Límite inferior	Límite superior	n=	% fila	n=	% fila
Control	28 (\pm 1)	28	29	14	58.3	10	41.7
Encefalitis autoinmune	32 (\pm 12)	26	37	9	42.9	12	57.1
Total	30 (\pm 8)	27	32	23	51.1	22	48.9

El 51.1% de los pacientes fueron de sexo masculino (n=23), sin diferencias relevantes en las proporciones al estratificarse por los grupos de estudio (Tabla 1, p=0.300).

Comorbilidades

Únicamente en el grupo de EAI se presentaron comorbilidades, 6 casos en total, siendo: embarazo (2 casos), espondilitis anquilosante (1 caso), hipertensión esencial (1 caso), hipotiroidismo (1 caso) y tuberculosis bajo tratamiento de 1 año (1 caso).

Leucocitos

Las cifras medias globales de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, INL y monocitos se resumen en la 2, observándose que, con excepción de los linfocitos, ninguna siguió un patrón de distribución normal.

Tabla 2. Resumen global de las mediciones de leucocitos y subpoblaciones celulares

Analito	Media	Mediana	Prueba K-S
Leucocitos (/mm³)	7418 (\pm 2907)	6900 (3500 – 16800)	0.016
Neutrófilos (/mm³)	5097 (\pm 2960)	3931 (1981 – 14683)	0.001
Linfocitos (/mm³)	1633 (\pm 650)	1559 (430 – 3709)	0.200
Índice N/L	4.258 (\pm 4.493)	2.389 (0.648 – 22.416)	0.000

El análisis comparativo de estos analitos demuestra que (Tabla 3) la cifra de linfocitos disminuye ligeramente en pacientes con EAI vs controles (Figura 3), mientras que leucocitos (Figura 1), neutrófilos (Figura 2) y el INL (Figura 4) se vieron aumentados respecto a los controles.

Tabla 3. Comparativa de las mediciones de leucocitos y sus subpoblaciones, entre paciente con EAI y controles

Analito	EAI		Control		U de Mann-Whitney Valor de p
	Media	Mediana	Media	Mediana	
Leucocitos (/mm³)	8952 (± 3461)	8500	6075 (± 1309)	6050	0.000
Neutrófilos (/mm³)	6906 (± 3409)	6621	3513 (± 1024)	3295	0.000
Linfocitos (/mm³)	1301 (± 585)	1134	1924(± 567)	1801	0.001
Índice N/L	6.897 (± 5.486)	5.329	1.949 (± 0.732)	1.821	0.000

Figura 1. Comparativa de leucocitos entre pacientes con EAI y controles

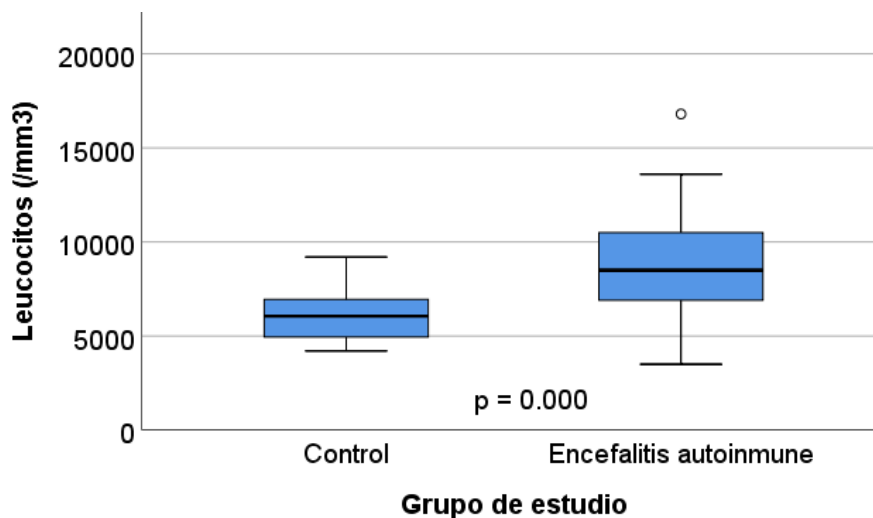


Figura 2. Comparativa de neutrófilos entre pacientes con EAI y controles

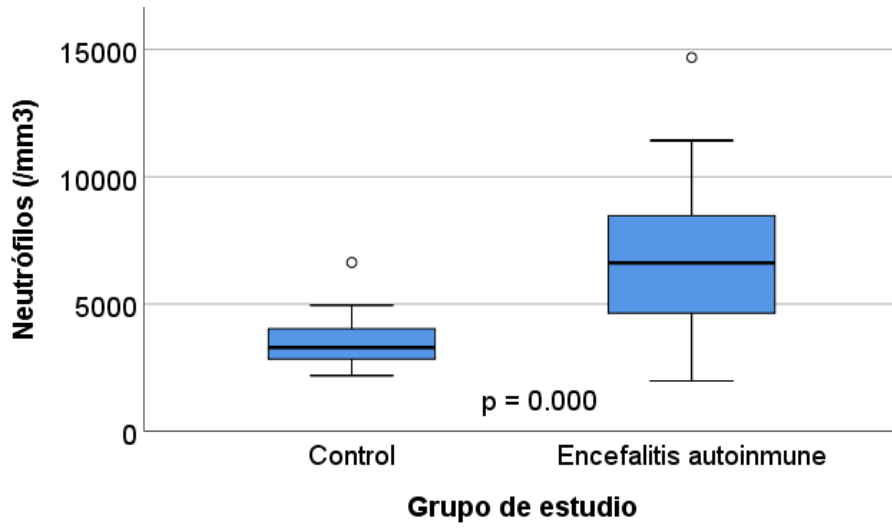


Figura 3. Comparativa de linfocitos entre pacientes con EAI y controles

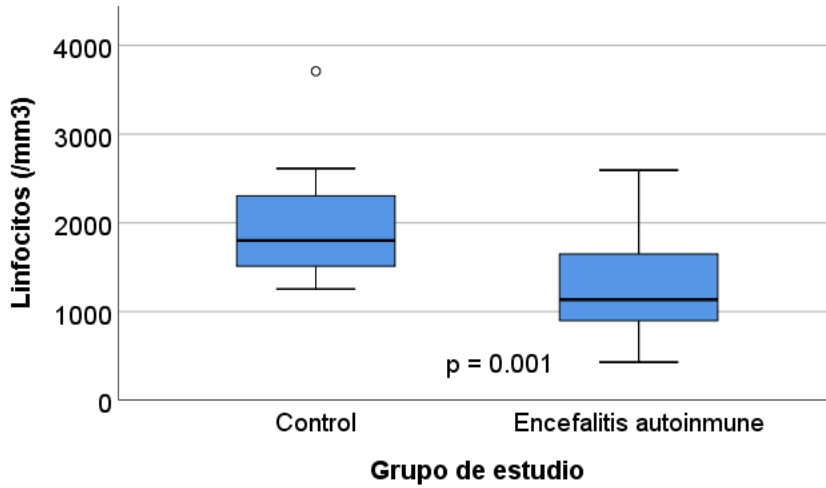
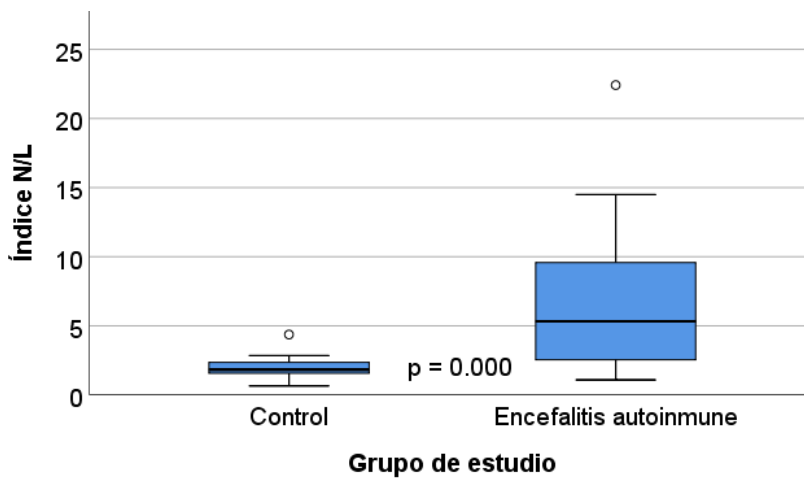


Figura 4. Comparativa del índice N/L entre pacientes con EAI y controles



Utilidad clínica del índice neutrófilo/linfocito

Al ejecutarse la curva ROC del INL con fines diagnósticos de EAI, se obtuvo un área bajo la curva de 0.853, por lo que se puede considerar útil para ciertos propósitos (Figura 5), la sensibilidad y especificidad para los valores del INL se detallan en la Tabla 4, encontrándose que un valor de INL igual o superior a 2.407 ofrece la mejor sensibilidad (80.95%) y especificidad (79.17%).

La tabla de contingencia realizada con este punto de corte (Tabla 5) confirma esta sensibilidad y especificidad, observándose que para nuestra muestra tendríamos 4 falsos negativos y 5 falsos positivos.

Los respectivos valores predictivos positivo y negativos serán del 77.3% y 82.6%; mientras que los likelihood ratio positivo y negativo (razón de verosimilitud) revelan una utilidad clínica regular al situarse en 3.89 y 0.26 respectivamente.

Figura 5. Curva ROC para índice N/L con fines diagnósticos de EAI

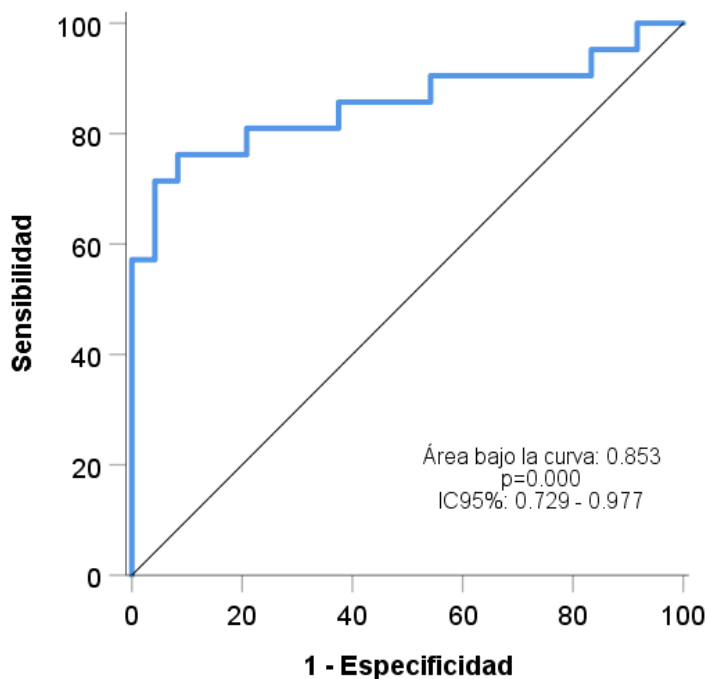


Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para los puntos de corte del INL

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
0.842	100	4.17
1.060	100	8.33
1.172	95.24	8.33
1.278	95.24	12.5
1.393	95.24	16.67
1.511	90.48	16.67
1.544	90.48	20.83
1.561	90.48	25
1.586	90.48	29.17
1.609	90.48	33.33
1.635	90.48	37.5
1.665	90.48	41.67
1.683	90.48	45.83
1.740	85.71	45.83
1.821	85.71	50
1.883	85.71	54.17
1.924	85.71	58.33
2.074	85.71	62.5
2.230	80.95	62.5
2.254	80.95	66.67
2.292	80.95	70.83

2.358	80.95	75
2.407	80.95	79.17
2.432	76.19	79.17
2.457	76.19	83.33
2.482	76.19	87.5
2.513	76.19	91.67
2.692	71.43	91.67
3.104	71.43	95.83
3.602	66.67	95.83
4.056	61.9	95.83
4.320	57.14	95.83
≥ 4.548	57.14	100

Tabla 5. Tabla de contingencia de EAI vs controles empleando un punto de corte de 2.404 para el INL

Resultado por punto de corte =	EAI	Control	Total
2.407			
Positivo	17	5	22
Negativo	4	19	23
Total	21	24	45

DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune anti NMDA-R es una patología que puede considerarse relativamente emergente, si bien ya existían reportes de casos que sugerían su existencia y algunos otros mecanismos fisiopatológicos asociados a esta entidad, no fue sino hasta el año 2007, que Dalmau et al publicaron 12 casos de encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos contra receptor de N-metil D-aspartato, siendo este, el primer reporte que existe de la enfermedad propiamente dicha. (1,2,3,4,5) (1-5).

Desde entonces podemos encontrar artículos en la literatura médica universal que se encargan de describir diversos aspectos de esta entidad. En lo que respecta al INL, su uso se ha extendido a diversas enfermedades autoinmunes de carácter neurológico, con las que nuestro estudio demostró compartir algunas similitudes. Por ejemplo, en la esclerosis múltiple, Demirci S, et al., (26) estimaron un predictor diagnóstico del INL de 2.04, lo cual es cercano al punto de corte que se encontró en esta investigación, el cual correspondió a un INL 2.4 con sensibilidad de 80.95% y especificidad de 79.17%.

Así mismo, otras enfermedades neurológicas de componente autoinmune demuestran puntos de corte similares a lo que se ha descrito en este estudio, tal es el caso de la neuromielitis óptica, en la que el INL fue elevado y con significancia estadística ($p < 0.001$) 2.83 y 2.22 para los ataques agudos y episodios de remisión respectivamente (27), además de la semejanza con la EAI NMDAR con respecto a los hallazgos de neutrofilia y linfopenia. Igualmente, existen reportes que estiman un punto >2.33 en actividad grave de la miastenia gravis (28).

A pesar de que el INL ha sido determinado en otras enfermedades neurológicas de carácter autoinmune, muy pocos han evaluado su utilidad en la encefalitis autoinmune anti NMDA-R y en nuestro país no hemos encontrado estudios que evalúen dicho índice en esta patología, siendo esto último, el objetivo principal que tuvo esta investigación.

Una ventaja que demuestra este estudio es que la determinación del INL requiere únicamente muestras de biometría hemática, por lo cual es de fácil acceso para cualquier centro hospitalario, en nuestro estudio no fue posible la determinación del INL en líquido cefalorraquídeo, pero los resultados obtenidos pudiesen en algún momento, dar pauta a que fuese medido en este líquido, ya que, existen reportes que han cuantificado de forma significativa las subpoblaciones de linfocitos CD4 y CD8 en líquido cefalorraquídeo (29), por lo que la medición del INL en este líquido, podría verse alterada y tener importante valor diagnóstico.

Nuestros resultados contrastan con lo descrito por Qiu X, et al.(30), respecto a la utilidad que se le dio al INL, ya que en su estudio se valoró como herramienta pronóstica más que diagnóstica, sin embargo, en comparativa, se nos permite deducir que la linfopenia y el INL elevado son parámetros con significancia estadística, ya sea para predecir resultados adversos de la enfermedad ($P = 0.001$) (30) o como se demostró en nuestro estudio; para fines diagnósticos, con una discriminación importante de 80.95% sensibilidad y 79.17% especificidad.

Los estudios realizados por Qiu X, et al., (30) también correlacionan de manera importante con lo realizado por Zeng Z, et al., (31) ya que ambos demostraron valores elevados del INL en la encefalitis autoinmune, que se asociaban a eventos adversos o actividad grave de la enfermedad, con puntos de corte > 4.45 y $>4,82$ respectivamente.

Si bien en nuestro estudio no se pudieron determinar con claridad eventos desfavorables, gravedad al momento del diagnóstico o durante el seguimiento de los pacientes, sí se estableció un punto de corte ≥ 4.5 al momento del ingreso hospitalario, el cual determina una buena especificidad para los pacientes con encefalitis autoinmune anti NMDAR, con la desventaja de que a mayor número del INL se reduce la sensibilidad de forma considerable. Este valor cercano a lo descrito por estos autores pudiese corresponder que las muestras fueron tomadas al momento del ingreso hospitalario, cuando la mayoría de los pacientes, debutan

con la enfermedad y los síntomas son mas evidentes, aunque para validar esta afirmación, se necesitaría demostrar en un futuro el grado de actividad de la enfermedad con escalas previamente establecidas.

Otro de los valores del INL obtenidos en esta investigación es cercano a lo demostrado por el mismo Zeng Z, et al., (31) quien también propuso un punto de corte del INL en 2.2 para los pacientes que no contaban con actividad grave de la enfermedad, siendo que nuestro hallazgo fue un valor de 2.4 para predicción diagnóstica con buena sensibilidad y especificidad.

Es esencial señalar, que el INL ha sido utilizado en otras enfermedades autoinmunes en las que el daño a sistema nervioso no es una constante, pero que si pueden en algún momento tener presentación neurológica, tal es el caso del lupus eritematoso sistémico, en el que Soliman W, et al., (32) observaron que el INL estaba relacionado con el nivel de anticuerpos anti ADN-ds y las clases de biopsia renal de la nefritis lúpica, con un punto de corte en el INL para predecir la enfermedad activa de 2.2, mientras que Wu Y, et al., (33) obtuvieron que el mejor valor de corte de NLR para predecir pacientes con LES con actividad grave de la enfermedad fue 2.26, con 75% sensibilidad y 50% de especificidad, es importante destacar que este último estudio se determino la actividad de los pacientes mediante el uso de SLEDAI 2K y en el total de los pacientes, al menos 10% tenían manifestaciones neurológicas de la enfermedad. La importancia de este ultimo porcentaje de pacientes, es que, el lupus eritematosos sistémico con afección neuropsiquiátrica, puede semejar algunos elementos del cuadro clínico de la encefalitis autoinmune anti NMDAR, como lo son crisis convulsivas, trastornos del movimiento, disfunción cognitiva o psicosis. (34). Ante esta situación, podría surgir alguna otra línea de investigación futura que pudiese determinar si existe o no relación entre el INL y la titulación de anticuerpos anti NMDA así como el grado de actividad de la enfermedad.

Una de las entidades que puede cursar con daño a sistema nervioso central son las vasculitis, es importante señalar también la utilidad del INL en aquellas

asociadas a ANCA en quienes de acuerdo con Ahn S et al., (35) los pacientes con un INL ≥ 5.9 exhibieron vasculitis asociada a ANCA grave con mayor frecuencia que aquellos con NLR <5.9 en el momento del diagnóstico (relativo 2.189, P = 0.023). Los pacientes con NLR ≥ 5.9 exhibieron una mayor frecuencia de recaída de vasculitis asociadas a ANCA, pero no la muerte, que aquellos con NLR <5.9 (P = 0,016). Estos puntos de corte si bien fueron utilizados en gravedad de la enfermedad, son poco concordantes con los límites establecidos en esta investigación, con límites por arriba de 4.5.

Aceptamos la hipótesis planteada en esta investigación, la cual establece que existe elevación de al menos 20% en el INL de los pacientes con encefalitis autoinmune con respecto a los controles sanos, esto es demostrado por las medias obtenidas de los pacientes con EAI NMDAR y los controles sanos con valores de 6.8 y 1.9, obteniendo una elevación de 27%.

Además de esto, de forma indirecta, se permite establecer un parámetro de valores normales para el INL, ya que varios autores lo han determinado y las cifras suelen tener variaciones importantes de acuerdo con el investigador, un ejemplo es lo descrito por Forget P et al., (36) quienes establecieron que los valores normales de INL en una población adulta sana, no geriátrica, se encontraban en un rango de 0.78 y 3.53.

Sin embargo, Lee J, et al., (37) evaluaron un gran número de pacientes conformado por 12,160 individuos sin antecedentes médicos, en los cuales, el promedio del INL en todas las edades fue 1.65, y los valores para hombres y mujeres fueron 1.63 y 1.66 respectivamente, lo anterior tiene mayor concordancia con nuestra investigación, en la que la media del INL en nuestros controles sanos fue de 1.9.

También es importante considerar lo realizado por Azab B et al., (38) quienes encontraron que los participantes de raza negra y los pacientes hispanos tienen

valores medios de INL significativamente más bajos (1.76, IC 95% 1.71–1.81 y 2.08, IC 95% 2.04–2.12 respectivamente) en comparación con los blancos no hispanos (2.24, IC 95% 2.19–2.28– p, 0,0001). Los sujetos que informaron diabetes, enfermedad cardiovascular y tabaquismo tenían una INL significativamente mayor que los sujetos que no lo hicieron, además observaron diferencias raciales con respecto a la asociación del tabaquismo y el IMC con INL, coincidimos entonces en un valor del INL cercano al de estos autores, ya que nuestros controles sanos pertenecen a población Mexicana, por lo que la media de nuestros resultados para el INL de 1.9, es similar al hallazgo de 1.76 en la población hispana de su estudio.

En términos generales, la investigación realizada pone en evidencia la utilidad del INL en la EAI NMDAR, no obstante, la interpretación de nuestros resultados deberá tomarse con cautela y no sobrepasar el juicio clínico del médico, ya que la linfopenia y su relación con las enfermedades autoinmunes es algo conocido y bien fundamentado en la literatura actual, como se ha comentado, las elevaciones del INL asociadas a la linfopenia, pueden demostrarse en múltiples enfermedades de carácter autoinmune, ya sean de predominio neurológico o no, por lo que el uso del INL, no pretende ser un criterio diagnóstico más, sino una herramienta que permita orientar a diferentes diagnósticos diferenciales al momento de ingreso hospitalario de los pacientes e incluso la desde el primer contacto médico dada la disponibilidad casi total de la biometría hemática en todos los centros hospitalarios.

Una de las principales limitantes de esta investigación posiblemente es el número total de pacientes que fueron incluidos, esto principalmente por que la encefalitis autoinmune anti NMDAR es una enfermedad de difícil diagnóstico, de baja incidencia y requiere eliminar otras causas de encefalitis. Otro punto que limita al estudio es su carácter retrospectivo. Se da pauta a que posteriormente pueda evaluarse el INL en el grado de actividad de la enfermedad y su asociación con el pronóstico de esta.

CONCLUSIÓN

El índice neutrófilo linfocito mayor 2.4 puede ser de utilidad diagnóstica al ingreso hospitalario de los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune anti NMDAR, principalmente aquellos pacientes jóvenes que debutan con la enfermedad sin antecedentes de importancia.

Su utilidad dependerá del juicio clínico, ya que al ser también marcador inflamatorio sistémico, la elevación del INL, puede representar algunas otras enfermedades autoinmunes que son parte de los diagnósticos diferenciales de la encefalitis autoinmune anti NMDAR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez BD, Guerrero TR, Grandjean BM, Cartier RL. Encefalitis autoinmune reversible y anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato: Report of one case. *Rev Med Chile*. 2012 Mar;140(9):1170-3.
2. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968 Sep;91(3):481-96. DOI: 10.1093/brain/91.3.481
3. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jun;95(6):367-73.
4. Suárez DV, Rojas JP, Castillo GE, Díaz JE, Montero FJ. Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb*. 2014; 30(3):193-9.
5. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi J, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25-36.
6. Dalmau J, Armangué T, Planagumá J, Radošević M, Mannara F, Leypoldt F et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1045-57. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
7. Lee C, Lü W, Michel J, Goehring A, Du J, Song X, et al. NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture. *Nature*. 2014 Jul 10;511(7508):191-7. DOI: 10.1038/nature13548. Epub 2014 Jun 22.

8. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):702-716. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32526-1.
9. Li L, Sun L, Du R, Zheng Y, Dai F, Ma Q, et al. Application of the 2016 diagnostic approach for autoimmune encephalitis from *Lancet Neurology* to Chinese patients. *BMC Neurol*. 2017 Nov 6;17(1):195. DOI: 10.1186/s12883-017-0974-3.
10. Giordano A, Fazio R, Gelibter S, Minicucci F, Vabanesi M, Anzalone N et al. Diagnosing autoimmune encephalitis in a real-world single-centre setting. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):449-460. DOI: 10.1007/s00415-019-09607-3.
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 Apr;97(2):839-87. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
12. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1708712.
13. de Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailier F, Lerolle N, et al. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15;195(4):491-499. DOI: 10.1164/rccm.201603-0507OC.
14. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun;83(6):638-45. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301237.

15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
16. Abaza N, El-Latif E, Gheita T. Clinical Significance of Neutrophil/lymphocyte Ratio in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *Reumatol Clin*. 2019 Nov - Dec;15(6):363-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.11.003.
17. Németh T, Mócsai A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunology Letters*. 2012 Mar;143(1):9-19.
18. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:125-168. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008.
19. Gurağaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Can Urol Assoc J* 2016;10(3-4):141-2. DOI:org/10.5489/cuaj.3587.
20. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. *Nefrologia*. 2019 May-Jun;39(3):243-9. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.11.005.
21. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995 Mar;61(3):257-9.
22. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017 Sep 7;7(1):10833. DOI: 10.1038/s41598-017-11398-4.

23. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996 Feb;109(2):414-9.
24. D'Amico E, Zanghi A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019 Sep 20;8(10). pii: E1114. DOI: 10.3390/cells8101114.
25. Hemond C, Glanz B, Bakshi R, Chitnis T, Healy B. The neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios are independently associated with neurological disability and brain atrophy in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2019 Feb 12;19(1):23. doi: 10.1186/s12883-019-1245-2.
26. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2016 Aug;126(8):700-6. DOI: 10.3109/00207454.2015.1050492.
27. Lin J, Xue B, Li J, Xu H, Huang X, Yao Z et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be a helpful marker to evaluate disease activity in NMOSD. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1859-1863. doi: 10.1007/s10072-017-3068-5.
28. Yang D, Qian M, Wei M, Li J, Yu M, Lu X et al. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and activity of myasthenia gravis. *Oncotarget*. 2017 Jun 16;8(44):76099-76107. DOI: 10.18632/oncotarget.18546.
29. Zhang Q, Zhang Y, Yu N, Lin X, Di Q. Differential Diagnosis of Autoimmune Encephalitis from Infectious Lymphocytic Encephalitis by Analysing the

- Lymphocyte Subsets of Cerebrospinal Fluid. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019 Dec 3;2019:9684175. DOI: 10.1155/2019/9684175.
30. Qiu X, Zhang H, Li D, Wang J, Jiang Z, Zhou Y, et al. Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2019 Jun 7;10:1286. doi: 10.3389/fimmu.2019.01286.
31. Zeng Z, Wang C, Wang B, Wang N, Yang Y, Guo S et al. Prediction of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis and progression of autoimmune encephalitis. *Neurosci Lett*. 2019 Feb 16;694:129-35. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.003.
32. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, El-Badawy MA. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clin*. 2018 Aug; 2-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.07.008.
33. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016 Jul;36:94-9. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.006.
34. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*. 2015 Mar 4;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8.
35. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB1, Lee SW. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2018 Jul;19(1):187. DOI: 10.1186/s12882-018-0992-4.

36. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan;10(1):12. DOI: 10.1186/s13104-016-2335-5.
37. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e111138. DOI: 10.1097/MD.00000000000011138.
38. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e112361. DOI: 10.1371/journal.pone.0112361. eCollection 2014.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios encefalitis autoinmune anti NMDAR. Graus F, et al.

<p>Probable encefalitis autoinmune anti-NMDAR*</p> <p>El diagnóstico puede establecerse cuando se cumplan todos os tres criterios siguientes:</p>
<p>1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos 4 de los 6 siguientes grupos principales de síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva• Disfunción del lenguaje (habla apresurada, reducción verbal, mutismo)• Convulsiones• Trastornos del movimiento, discinesias o rigidez/posturas anormales• Disminución del nivel de conciencia• Disfunción autonómica o hipoventilación central
<p>2. Al menos uno de los siguientes resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">• EEG anormal (Actividad lenta difusa o focal o actividad desorganizada, actividad epiléptica, o patron "delta brush extremo")• LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
<p>3. Exclusión razonable de otras causas.</p> <p>El diagnóstico también se puede hacer en presencia de 3 de los grupos de síntomas comentados, acompañados de un teratoma ovárico.</p>
<p>Encefalitis autoimmune anti NMDAR definitiva*</p> <p>El diagnostico se puede hacer en la presencia de uno o más de los 6 grupos principales de síntomas y Ac IgG Anti-GluN1, † tras exclusión razonable de otras etiologías.</p> <p><small>*Los pacientes con antecedentes de encefalitis virus del herpes simple en las semanas previas pueden presentar síntomas neurológicos recurrentes inmunes (encefalitis posterior al virus del herpes simple). † Las pruebas de anticuerpos deben incluir pruebas de LCR. Si solo hay suero disponible, se deben incluir pruebas confirmatorias (p. Ej., Neuronas vivas o inmunohistoquímica de tejidos, además del análisis basado en células).</small></p>

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Marque con una X cuando resulte procedente, o requisiite la información solicitada.

FOLIO: _____ NSS: _____

Edad: _____ años Sexo: M ___ F ___

Diagnóstico:

___ Encefalitis Autoinmune

Comorbilidades: No: ___ Sí: ___

___ Diabetes ___ HAS ___ Neoplasias ___ Otras: _____

Cuadro clínico Signo/síntoma	Si	No	Analito	Paraclínicos	
				Valor	Unidad
Fiebre			Leucocitos		/ mm ³
Náusea			Neutrófilos		/ mm ³
Vómito			Linfocitos		/ mm ³
Cefalea			Índice N/L		N/A
Desorientación			Monocitos		mg/dL
Somnolencia diurna			Glucosa		mg/dL
Crisis convulsivas			Creatinina		U/L
			AST		U/L
			ALT		g/L
			Albúmina		mEq/L
			Sodio		mEq/L
			Potasio		mEq/L
			Cloro		mg/dL

LCR

Analito	Valor	Unidad
Aspecto LCR		Describir
Glucosa en LCR		mg/dL
Proteínas en LCR		mg/dL

