



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**RESULTADO FUNCIONAL AL AÑO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR
ANTICUERPOS ANTI-NMDA+ TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES DE SEGUNDA LÍNEA**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. OSCAR EDUARDO BERNAL LÓPEZ

ASESOR DE TESIS
DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX/Febrero 2024



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Emmanuel Rodríguez Chávez
Asesor de tesis

Dra. Leticia Martha Hernández Juárez
Profesor titular del curso de Neurología Clínica
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Oscar Eduardo Bernal López
Médico Residente de Neurología Clínica

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO:

R-2023-3501-220

ÍNDICE

Sección	Página
1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Introducción	6
4. Material y método	12
5. Objetivos	12
6. Análisis estadístico	15
7. Resultados	15
8. Discusión	22
9. Conclusiones	25
10. Referencias bibliográficas	26
11. Anexos	29

RESUMEN

Introducción. Las encefalitis autoinmunes constituyen un estado inflamatorio del encéfalo, que clínicamente se traduce en un estado mental alterado, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales, frecuentemente asociado a signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo, cambios electroencefalográficos y de resonancia magnética, que cobran importancia diagnóstica y pronóstica.

Objetivo.

Caracterizar la respuesta clínica y estado funcional al año de los pacientes con los esquemas de tratamiento inmunosupresores de segunda línea de la encefalitis autoinmune NMDA + en adultos mayores de 18 años del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, observacional y de cohorte en el período de enero de 2016 hasta enero 2022. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS 23. Los resultados son reportados en frecuencias simples, porcentajes y curva de seguimiento del estado funcional.

Resultados

Las mujeres fueron levemente más afectadas. La mediana de edad fue 31.8 años. Los síntomas más comunes fueron neuropsiquiátricos (95.1%). La mayoría de pacientes presentó RM de encéfalo normal y LCR no inflamatorio. Durante la presentación, los pacientes presentaban mRS de 4 y al final del primer año el valor observado fue de 1, mismo que se mantuvo en el seguimiento a largo plazo.

Conclusiones

El estado funcional al año y a largo plazo de los pacientes con encefalitis autoinmune NMDA+ mejora con el tratamiento inmunosupresor de segunda línea, sin diferencias significativas entre estos últimos.

Palabras clave: encefalitis autoinmune, tratamiento inmunosupresor, estado funcional.

Abstract

Background: Autoimmune encephalitis is an inflammatory state of the encephal, which clinically translates into an altered mental state, convulsive seizures, focal neurological deficits, frequently associated

Objective. Characterize the clinical response and functional status after one year of patients with second-line immunosuppressive treatment regimens for NMDA+ autoimmune encephalitis in adults over 18 years of age at the Specialties Hospital, "La Raza" National Medical Center.

Material and methods. A descriptive, retrospective, longitudinal, observational and cohort study was conducted in January 2016 until January 2022. The statistical analysis was carried out with the IBM SPSS 23 program. The results are reported in simple frequencies, percentages and curve of functional status.

Results. Women were slightly more affected. The median age was 31.8 years. The most common symptoms were neuropsychiatric (95,1%). The most patients had normal MRI and non-inflammatory CFR. During the presentation, patients had mRS out of 4 and at the end of the first year the observed value was 1, which was maintained in long-term follow-up.

Conclusions: The functional status at one year and in the long term of patients with NMDA+ autoimmune encephalitis improves with second-line immunosuppressive treatment without significant differences between the latter.

Keywords: autoimmune encephalitis, immunosuppressive treatment, functional status.

INTRODUCCIÓN.

Las encefalitis autoinmunes comprenden un grupo de trastornos inflamatorios no infecciosos del tejido cerebral mediados por mecanismos autoinmunitarios que a menudo afectan a la sustancia gris cortical o profunda con o sin afectación de la sustancia blanca, las meninges o la médula espinal.¹

De la totalidad de cuadros encefalíticos autoinmunes, el autoanticuerpo contra la subunidad GluN1 NMDA + constituye el mayor porcentaje. No se puede establecer una cifra exacta del mismo debido a la inaccesibilidad a pruebas confiables en países en vías de desarrollo, no dejando de lado que la formulación de criterios mundialmente aceptados para este cuadro se realizó hasta el 2016.

Determinación de los antecedentes históricos de la atención y diagnóstico a la encefalitis autoinmune NMDA+

La encefalitis autoinmune contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) (NMDAR) fue descrita por Dalmau et al. por primera vez en 2005 como un síndrome paraneoplásico neurológico asociado con síntomas psiquiátricos subagudos, convulsiones, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación central frecuente, que ocurría en mujeres que presentan teratomas ováricos.²

Posteriormente se decidió cambiar el término paraneoplásico, denominándose "encefalitis autoinmune" para abarcar todo el espectro de encefalitis, independientemente de su asociación con el cáncer, dado que la mayoría de la autoinmunidad del sistema nervioso central es atribuida a autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie neuronal y proteínas sinápticas que no se encuentran asociadas con tumores.³ Fue hasta 2016 cuando Graus et al. propuso criterios diagnósticos aceptados mundialmente para esta entidad.¹

1.1 Fundamentación epistemológica del proceso de atención y diagnóstico de la encefalitis autoinmune NMDA +

La encefalitis contra el receptor anti-NMDA (NMDAR) es una enfermedad inmunomediada que se caracteriza por un complejo síndrome neuropsiquiátrico, debido a la presencia de autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) contra la subunidad GluN1 del NMDAR.

Se desconoce la incidencia exacta de la encefalitis anti-NMDAR, lo cual pudiera atribuirse a los siguientes factores: falta de registros confiables, falta de pruebas de laboratorio sensibles y específicas, así como de fácil acceso a la población, subdiagnóstico por desconocimiento médico, criterios diagnósticos recientes y otros de carácter socioeconómicos. A pesar de lo anterior, se considera que la encefalitis anti-

NMDAR es la forma más común de encefalitis inmunomediada.⁴

En un estudio retrospectivo, realizado y publicado en marzo de 2022 por la Clínica Mayo. 814 (3,6 %) fueron seropositivos para biomarcadores de anticuerpos contra la encefalitis autoinmune. Los más comunes fueron NMDA-R-IgG (193 [24,6%]), GAD65-IgG (169 [21,5%]) y LGI1-IgG (161 [20,5%]). Concluyendo que la encefalitis autoinmune anti-NMDA + afecta a pacientes de mediana de edad joven, con menor número de casos después de los 45 años (4,5% de una cohorte positiva para NMDA-R-IgG [n=661]). Se postularon diferencias fisiopatológicas entre los 2 grupos de edad: en menores de 45 años son más comunes los teratomas ováricos y cuadros postherpéticos; mientras que después de los 45 años son más comunes los cuadros causados por carcinomas.⁵

Las características epidemiológicas de la encefalitis autoinmune en América Latina no son conocidas con certeza. En enero de 2021, Vasconcelos et al. en Brasil, realizó una revisión narrativa de series e informes de casos sobre encefalitis autoinmune asociada con anticuerpos contra la superficie celular y las proteínas sinápticas en pacientes latinoamericanos, en el período de 2007 a 2020. Encontraron un total de 383 pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por detección de anticuerpos en sangre y/o líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con encefalitis anti-receptor NMDA (N = 353; 93,14 %). Los cuales fueron en su mayoría niños y adolescentes (73,81 % menores de 18 años), y un ligero predominio femenino (N = 172; 50,15 %).⁶

En México se carecen de datos precisos acerca de la incidencia y prevalencia de encefalitis autoinmune anti-NMDA +. En 2021, Herrera Mora et al. publicó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo que incluyó a población pediátrica y adulta. Se incluyeron 66 pacientes (40 niños y 26 adultos). Los hombres se vieron más afectados (La relación H:F fue de 1:0.6). 24 pacientes en el grupo de niños (40 %) eran mujeres, mientras que 11 pacientes adultos (42,3 %) eran mujeres. La edad media fue de 10,49 ± 4,8 en niños frente a 27,04 ± 9,3 en adultos (P = 0,0001).⁷

Patogénesis

Las encefalitis autoinmunes se clasifican en 2 categorías de acuerdo con la ubicación de sus antígenos neuronales: asociada con anticuerpos dirigidos a antígenos intracelulares y asociada con anticuerpos contra los receptores o proteínas sinápticas de la superficie celular neuronal. En el caso de la encefalitis autoinmune NMDA +, el mecanismo subyacente es el segundo. Los tumores y las infecciones virales son los dos posibles desencadenantes inmunológicos más importantes conocidos de la encefalitis anti-NMDAR. Sin embargo, en muchas ocasiones, estos aún se desconocen.⁸

Dalmau et al. postuló en 2016 que el antígeno liberado por las células tumorales apoptóticas (que

contienen tejido cerebral o por destrucción de procesos infecciosos virales) es absorbido por las células presentadoras de antígeno, procesado y presentado al sistema inmunológico en los ganglios linfáticos regionales donde se generan las células B de memoria, iniciándose la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas. Después de cruzar la barrera hematoencefálica o llegar al cerebro a través del plexo coroideo, las células B de memoria experimentarían reestimulación, maduración impulsada por antígeno, expansión clonal y maduración en células plasmáticas productoras de anticuerpos.⁸ Sin embargo, recientemente se planteó la posibilidad de que los autoanticuerpos actúan como agonistas de NMDAR en algunas situaciones variando su impacto dependiendo de la conformación abierta y el subtipo de NMDAR. En las sinapsis excitatorias activas, autoanticuerpos pueden unirse preferentemente a NMDAR sinápticos abiertos (a menudo que contienen GluN2A). Por el contrario, en las neuronas inhibitorias tónicamente activas, los NMDAR extrasinápticos tienen más probabilidades de estar abiertos desde el desbordamiento de glutamato y pueden estar unidos preferentemente por autoanticuerpos. Esta hipótesis tiene el potencial de explicar los síntomas centrales de la encefalitis anti-NMDAR de una manera que la concepción simplista de la hipofunción NMDAR no lo hace.⁹

Características clínicas y criterios diagnósticos

La encefalitis anti-NMDAR generalmente se presenta como un espectro clínico multifásico resultado del ataque de los autoanticuerpos hacia los receptores NMDA de la superficie celular neuronal

Un porcentaje importante de pacientes (40-70%) experimentan una fase inicial o prodrómica similar a una infección viral, que incluye dolor de cabeza fiebre, náuseas, vómitos durante las primeras 1 a 2 semanas de la enfermedad¹⁰

Durante el curso de la enfermedad, alrededor del 90 % de los adolescentes y adultos desarrollan síntomas psiquiátricos o conductuales prominentes que pueden ser difíciles de distinguir de una enfermedad psiquiátrica primaria; contrario a la población pediátrica en que son más frecuentes déficits focales (paresia, ataxia) y trastornos del habla o del movimiento.¹⁰

Los síntomas psiquiátricos prominentes, incluyen: ansiedad, irritabilidad, agresividad, insomnio, paranoia, alucinaciones visuales o auditivas, desinhibición sexual, manía, depresión, psicosis y catatonía. Los síntomas psicóticos consistentes con ideas delirantes pobremente sistematizadas, son una pista diagnóstica, cuando se comparan con los encontrados con personas con trastornos psicóticos.^{11,12}

La disfunción cognitiva también se ha descrito como síntoma de presentación, incluyendo la presencia de dificultades en memoria de corto plazo y concentración. Sin embargo, dada la dificultad para valorarse en los pacientes con psicosis o agitación estos síntomas no han sido tomados en cuenta para ser parte de

los criterios diagnósticos.^{12,13}

Las discinesias orolinguales o fasciales son el trastorno del movimiento más característico. Las manifestaciones autonómicas incluyen hipertermia, hipersalivación, hipo/hipertensión, taquicardia/bradicardia, incontinencia urinaria y disfunción eréctil.^{12,13,14} La hipoventilación central, el coma y/o el estado epiléptico llevan al 14 % al 75 % de los pacientes a ser ingresados en la UCI.¹⁵

Las convulsiones son una presentación común de la encefalitis anti-NMDAR en niños y hombres jóvenes, reportándose hasta en el 70% de los casos.^{11,13,14}

Para mejorar el reconocimiento clínico de la encefalitis anti-NMDAR, un grupo de expertos dirigidos por Graus, en 2016 desarrolló un conjunto de criterios diagnósticos con los que se puede hacer un diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-NMDAR probable o definitiva, teniendo en cuenta la posibilidad o no de documentar el anticuerpo.¹ (Anexo 4)

Pruebas de laboratorio

En el contexto de un cuadro clínico sugerente, algunos estudios paraclínicos pueden apoyar el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR.¹

El análisis del LCR (Es anormal en 80% de los pacientes al inicio de la enfermedad y cerca de 90% en etapas posteriores) puede tener anomalías no específicas, como pleocitosis linfocítica leve, proteínas normales o ligeramente aumentadas y/o bandas oligoclonales específicas del LCR.^{1,8,10}

La identificación de anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del receptor NMDA en el LCR es más sensible y específica que las pruebas de suero para anticuerpos anti-NMDAR. Se debe tener precaución al interpretar un resultado positivo aislado en el suero, ya que se ha informado de una tasa de falsos positivos en hasta el 23,2 % que tuvieron eventuales diagnósticos alternativos.¹⁶

Por lo general, el electroencefalograma (EEG) es anormal y puede ayudar a distinguir entre la encefalitis autoinmune y un trastorno psiquiátrico primario, ya que la tasa de anormalidad es más alta en la población de encefalitis anti-NMDAR que en los pacientes psiquiátricos sometidos a pruebas de detección de EEG (17-19%). En una revisión sistemática de los hallazgos electroencefalográficos en encefalitis autoinmune NMDA+ se reportaron anomalías focales (descargas lentas o epilépticas) en el 18,4 %, más comúnmente en las regiones temporales, frontotemporales y frontales. Se sugiere que un patrón de actividad de EEG llamado "cepillo delta extremo", definido como actividad delta rítmica de 1 a 3 Hz con ráfagas de actividad beta rítmica superpuestas en cada onda delta, es específico de este trastorno, pero ocurre solo en un pequeño subgrupo de pacientes (6,7%).^{16,17}

La resonancia magnética (RM) cerebral puede mostrar hiperintensidades en la secuencia FLAIR en las regiones del lóbulo temporal medial, ínsula, tallo cerebral, núcleos basales o corteza. Pero, hasta en 50 % de los pacientes este estudio puede ser normal.^{16,17,18}

La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET) debe ser considerada para el diagnóstico de encefalitis autoinmune NMDA+ cuando la resonancia magnética de encéfalo es normal. Debido a que puede mostrar metabolismo cerebral disminuido con gradiente frontooccipital en regiones mediales de los lóbulos occipitales.¹⁹

Todos los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR+ deben ser sometidos a tamizaje de enfermedad neoplásica. Esto generalmente se lleva a cabo con estudio de imágenes (Tomografía simple y contrastada, resonancia magnética y en caso necesario PET CT) de tórax, abdomen y pelvis.^{1,8,17,19}

Tratamiento

La importancia del diagnóstico clínico temprano y su confirmación mediante la detección del autoanticuerpo NMDA es primordial para el objetivo final de una inmunoterapia óptima.

En la encefalitis autoinmune NMDA +, la eliminación del teratoma es un paso clave tanto en el tratamiento agudo, así como en la prevención de recaídas. Probablemente porque el teratoma es un centro germinal que alberga células B reactivas al NMDAR

Hay varias opciones terapéuticas de inmunoterapias agudas, tales como: corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas y/o intercambio plasmático.

Aunque no hay evidencia convincente que sugiera la superioridad de ningún régimen específico, los corticosteroides son con frecuencia la primera opción, seguidos de inmunoglobulina endovenosa (IgIV) y plasmaféresis (PLEX). Los corticosteroides con IVIg o PLEX representan la opción habitual cuando se administra una combinación de agentes de primera línea.

La metilprednisolona a una dosis de 1 g endovenoso por 3 a 5 días es altamente efectiva. Proporciona efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Por sí sola suele ser insuficiente para mejorar el proceso inmunológico mediado por autoanticuerpos, y la eliminación directa o neutralización de los autoanticuerpos de la circulación por PLEX e IgIV puede mostrar un efecto sinérgico.

El recambio plasmático elimina eficazmente los autoanticuerpos, altera el sistema inmunológico al cambiar el número de linfocitos y su distribución, la función de las células supresoras T y los fenotipos de las células T auxiliares. La IgIV actúa principalmente mediante la opsonización de los autoanticuerpos.

La inmunoterapia de primera línea a menudo es insuficiente en el tratamiento de la encefalitis autoinmune,

por lo que en la mayoría de los casos es necesario utilizar terapias de segunda línea. La decisión se realiza teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la inmunoterapia de primera línea, la presencia de recaída y otras condiciones clínicas. No existen criterios de consenso sobre el momento más oportuno para el inicio de esta terapia, por lo que depende de los protocolos hospitalarios y el juicio médico. El rituximab, azatioprina, micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida son los agentes de segunda línea más utilizados (Anexo 5). Se desconoce la duración adecuada de estos fármacos, la cual varía ampliamente de 6 meses a varios años, según el estado del paciente y la opinión del médico. Buscando siempre maximizar la ganancia terapéutica, alcanzar el estado funcional más alto posible, así como asegurar que el paciente alcance una remisión completa libre de recaída.

Hasta el 20-50 % de los pacientes con encefalitis autoinmune NMDA + muestran respuestas inadecuadas incluso a las terapias de segunda línea y presentan problemas neurológicos persistentes.

La encefalitis autoinmune NMDA+ no siempre es monofásica y se han observado recaídas incluso después de 5-10 años. Se informa que la terapia agresiva temprana reduce las mismas, pero el papel de la terapia de mantenimiento es en gran medida inexplorado. ²⁰

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, observacional y de cohorte en el cual se incluyeron los pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune NMDA+, con debut de la enfermedad con escala de Rankin modificada >3 (mRS>3) y que hayan recibido tratamiento inmunosupresor de segunda línea, atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de enero de 2016 a enero 2022. Mismos a los que se le valorará estado funcional al año de diagnóstico y tratamiento y al seguimiento a largo plazo.

Objetivos

General

Caracterizar el estado funcional a un año de los pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” teniendo en cuenta el tratamiento inmunosupresor de segunda línea, en el período de enero de 2016 a enero 2022.

Específicos

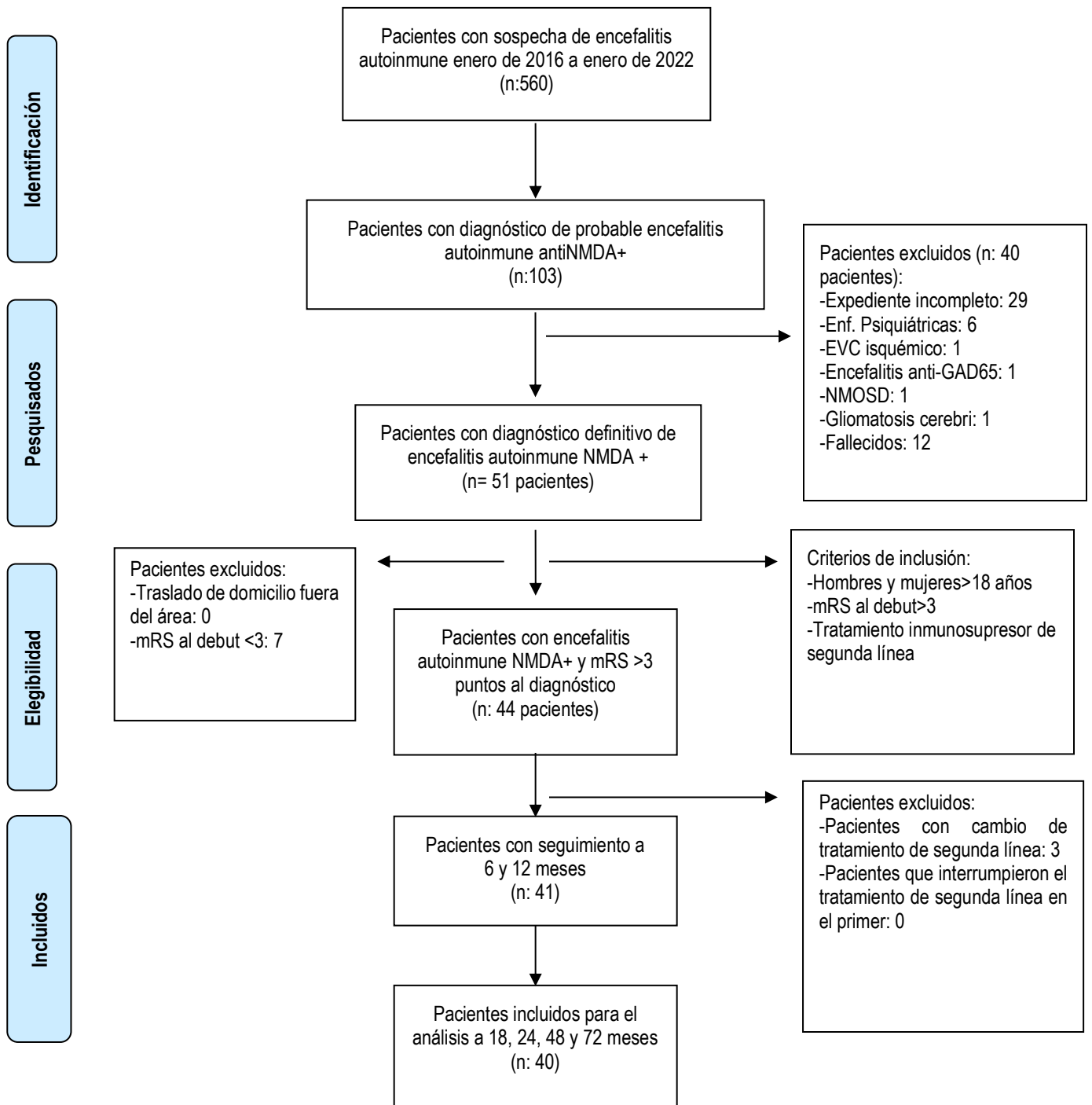
- Determinar los antecedentes históricos de la atención y el diagnóstico de la encefalitis autoinmune NMDA + en el tercer nivel de salud.
- Fundamentar epistemológicamente el proceso de atención de la encefalitis autoinmune NMDA+, su diagnóstico y tratamiento en el tercer nivel de salud.
- Caracterizar el estado funcional a un año de los pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, en el período de enero de 2016 a enero 2022

Muestra

Nuestra muestra fue finita, ya que los elementos que la constituyeron fueron delimitados y cuantificados, cumpliendo definición para un tipo de muestra intencional o de conveniencia. Por lo que no se utilizó fórmula para determinación de la misma.

Se trabajó con todos los pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de enero de 2016 a enero 2022

Criterios de selección y seguimiento de los pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+



Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres que fueron diagnosticados con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA +
- Pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de enero de 2016 a enero 2022
- Pacientes con debut de la enfermedad con escala de Rankin modificada >3 (mRS >3)
- Pacientes que hayan recibido tratamiento inmunosupresor de segunda línea.
- Pacientes que contaban con expediente clínico completo

Criterios de exclusión:

- Pacientes que interrumpieron el tratamiento inmunosupresor de segunda línea dentro del primer año de su inicio
- Pacientes en los que se realizó cambio de tratamiento inmunosupresor de segunda línea (switcheo) dentro del primer año de tratamiento

Criterios de eliminación:

- Traslado de domicilio fuera del área de población atendida por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
- Pacientes que fallecieron en el debut de la enfermedad o durante el primer año de tratamiento con inmunosupresor de segunda línea (mRS=6) o por otra causa.

Descripción del análisis estadístico

-Se realizó el análisis estadístico descriptivo de las variables demográficas, clínicas, LCR, imagenológicas, tratamiento inmunosupresor y estado funcional, reportando medianas y rangos intercuartílicos; así como frecuencias absolutas y relativas, mismas que son presentadas en tablas o gráficas, según corresponda.

-Para el análisis no paramétrico de las variables dependientes (respuesta clínica y estado funcional) y probar la asociación que pudo existir con el tipo de tratamiento inmunosupresor de segunda línea empleado (frecuencias observadas contra frecuencias esperadas); así como evaluar en qué medida se ajustó la distribución de frecuencias obtenidas a una distribución teórica o esperada, se utilizó chi cuadrada.

La estimación de la supervivencia y el estado funcional a largo plazo (12 meses y hasta 72 meses) se realizó a través de una curva de Kaplan- Meier.

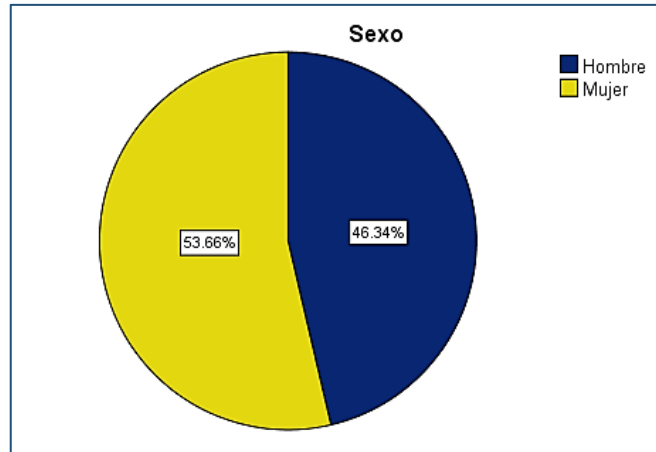
RESULTADOS

RESULTADO FUNCIONAL AL AÑO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS ANTI-NMDA+ TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2016 A ENERO 2022

Se identificaron e incluyeron 41 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune NMDA+, con un seguimiento de hasta 6 años, atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

En la gráfica 1 se muestra la distribución de los pacientes por sexo, veintidos de los pacientes (53.6%) fueron mujeres, con una media de edad (media \pm desviación estándar –DE) de 31.8 ± 10.6 años. El rango de edad mínimo y máximo de 18 y 54 años respectivamente.

Gráfica 1. Distribución de la población por sexo, con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ tratados con inmunosupresores en el servicio de neurología del Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de enero de 2016 a enero 2022



Se procedió a la caracterización clínica (signos y síntomas), al debut del cuadro encefalítico. Lo anterior teniendo en cuenta los 6 ítems contemplados por los criterios de Grauss et al., de 2016.

Los síntomas de presentación más comunes fueron neuropsiquiátricos (39, 95.1%), crisis convulsivas (33, 80.4%) y alteraciones del estado de alerta (28, 68.3%). Se presentaron en menor proporción síntomas disautonómicos (6, 14.6%), tal como lo muestra la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la muestra según síntomas y signos neurológicos presentes al debut del cuadro de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ (N=41 pacientes)

Síntomas clínicos	Número de pacientes	%
Alteraciones del lenguaje	24	58.53
Alteraciones neuropsiquiátricas	39	95.12
Trastornos del movimiento	10	24.39
Síntomas disautonómicos	6	14.63
Alteraciones del estado de consciencia	27	65.85
Crisis convulsivas	32	78.04

Como parte del protocolo de abordaje diagnóstico de todo síndrome encefalítico y como se norma por guías de prácticas clínicas nacionales e internacionales, se le realizó punción lumbar al 100% de los

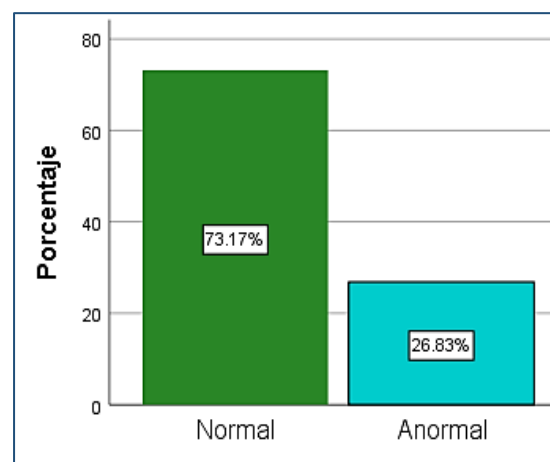
pacientes. Para los fines de este estudio, el resultado del LCR se reportó como inflamatorio (celularidad normal con aumento de proteínas) y no inflamatorio (células y proteínas dentro del rango de la normalidad), encontrándose que el 78% (n=32) de los pacientes presentaban LCR de características no inflamatorias o normales.

Tabla 2. Distribución de la muestra según características del LCR al diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ (N=41 pacientes)

Características del LCR	Número de pacientes	%
Inflamatorio	9	22.0
No inflamatorio	32	78.0
Total	41	100.0

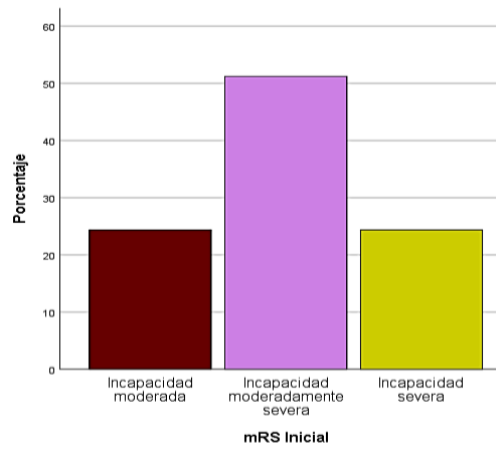
Se caracterizó a los pacientes teniendo en cuenta los hallazgos imagenológicos (Gráfica 2). Evidenciando que el 73.17% de los pacientes tenían RM de encéfalo normal y sólo el 26.83% presentaban alteraciones (Hiperintensidad en T2 FLAIR y/o T1 + Gd). Dicho resultado concuerda con otros estudios realizados a nivel mundial, donde predomina la normalidad estructural del encéfalo.

Gráfica 2. Distribución de la muestra según anomalías en la RM de encéfalo al diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ (N=41 pacientes)



Se procedió a la caracterización de los pacientes según su estado funcional al debut de la encefalitis autoinmune por anticuerpos antiNMDA+ (Valorado mediante mRS).

Gráfica 3. Caracterización de la muestra según estado funcional (mRS) al diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA



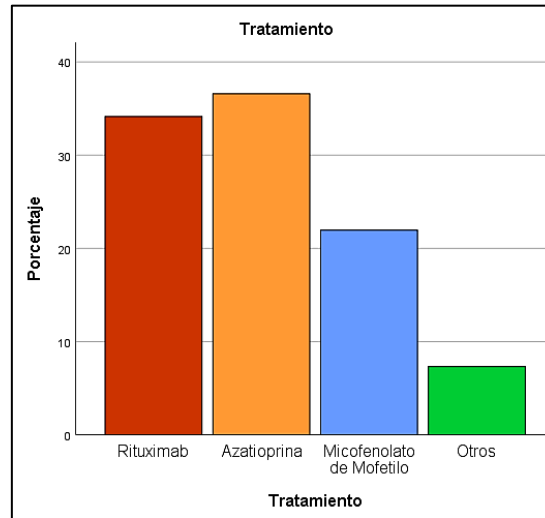
Como se evidencia en la gráfica 3, el 51.2% (n=21) presentó incapacidad moderadamente severa al debut del cuadro encefalítico, lo cual se corresponde con un mRS de 4, y en igual porcentaje (24.4%) se presentaron los pacientes con mRS 3 y 5.

El resto de grados de la mRS no aparecen en el gráfico, ya que constituían criterios de exclusión, por lo que no fueron tomados en cuenta.

Al remitir la etapa aguda del debut de la enfermedad, a los pacientes le fue iniciado tratamiento inmunosupresor de segunda línea, mismo que quedaba a consideración del criterio médico. Para fines de este estudio, los tratamientos inmunosupresores fueron catalogados en 4 grupos: rituximab, azatioprina, micofenolato de mofetilo y otros (ciclofosfamida u otros)

Gráfica 4. Caracterización de la muestra según tratamiento inmunosupresor de segunda línea

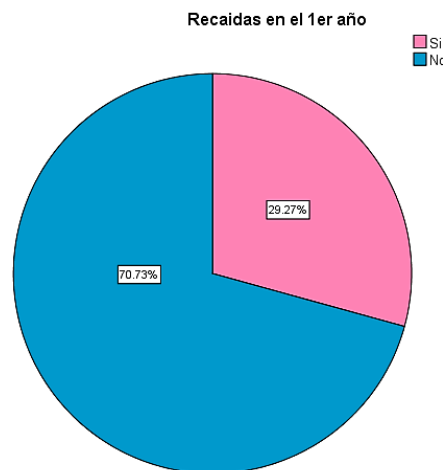
iniciado posterior al diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA



En la gráfica 4 podemos observar como la mayoría de los pacientes recibió tratamientos a base de rituximab (34.1%) y azatioprina (36.6%), con diferencias mínimas en el número de pacientes (14 para rituximab contra 15 de azatioprina).

12 pacientes que representan el 29.3% presentaron recaídas dentro del primer año de diagnóstico. Resultado que se corresponde con el curso monofásico reportado en estudios realizados en países europeos y Estados Unidos. (Gráfica 5)

Gráfica 5. Distribución de la muestra según recaídas en el primer año de diagnóstico de Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA



Al analizar la variación en el tiempo de la escala de Rankin modificada (mRS), con base al tratamiento inmunosupresor de segunda línea utilizado, se obtuvo una gráfica con pendiente abrupta en los primeros meses tras el inicio de la terapia inmunosupresora, misma que alcanzó un nadir y se mantuvo en el tiempo. (Figura 1)

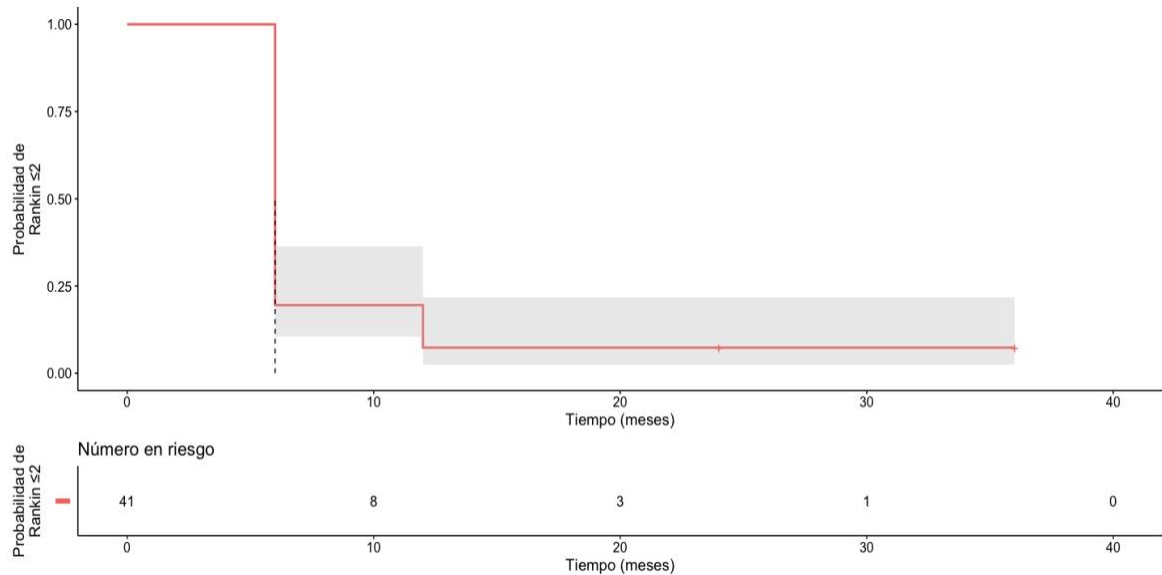


FIGURA 1. Curva de tiempo al evento (línea roja) de la cohorte de sujetos con encefalitis autoinmune. El área sombreada es el error estándar calculado. El evento se definió como una escala de Rankin ≤ 2 .

TABLA 3. Evolución del déficit neurológico

Momento de evaluación (meses), mediana [IIC]	Escala de Rankin (n=41)
0	4 [4, 4]
6	2 [1, 2]
12	1 [1, 2]
24	1 [1, 2]
36	1 [1, 1.75]
48	1 [1, 2]
60	1 [1, 2]
72	1 [1, 2]

IIC, intervalo intercuartil

Dentro del análisis de los 41 pacientes que conforman nuestra muestra, podemos observar la tendencia a alcanzar buen estado funcional ($mRS \leq 2$) antes del año de diagnóstico, tal como queda evidenciado en

la Figura 2.

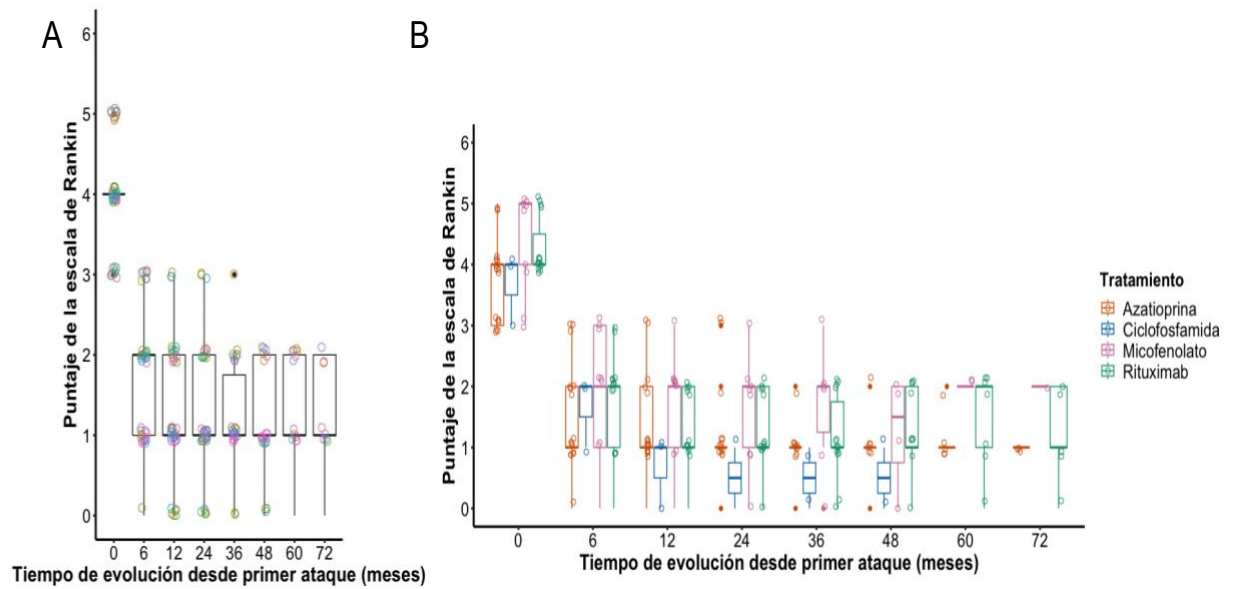


FIGURA 2. Gráficos de cajas y bigotes de la evolución del déficit neurológico, medido mediante la escala de Rankin, a lo largo del seguimiento (A) y segmentado de acuerdo con el tratamiento inmunosupresor utilizado a largo plazo (B). Cada punto y cada color representan un paciente individual.

DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune contra el receptor anti-NMDA+ es una enfermedad inmunomediada que se caracteriza por un complejo síndrome neuropsiquiátrico, debido a la presencia de autoanticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA.

Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, especialmente a las mujeres. Esto último se corresponde con el resultado de nuestro estudio, donde el 53.66% fueron pacientes de sexo femenino, con una media de edad de 31.8 años. Resultado similar fue obtenido en nuestro país en un estudio realizado por Herrera Mora et al., en 2021, donde 42,3% de los pacientes adultos analizados eran mujeres, con edad media de $27,04 \pm 9,3$.⁷

En una revisión crítica sobre encefalitis autoinmune en América latina, se demostró que los pacientes con encefalitis por receptores anti-NMDA eran en su mayoría niños, adolescentes (73,81% menores de 18 años) y adultos jóvenes, con una edad media que oscilaba entre 5 y 44 años, y un ligero predominio femenino (N = 172; 50,15 %).⁶

La encefalitis autoinmune NMDA+, puede ser muy grave en la fase aguda con una mortalidad de alrededor del 5%, las recaídas ocurren en alrededor del 15 % de los pacientes, y el resultado funcional final a largo plazo es generalmente favorable; aunque las secuelas neuropsicológicas y psiquiátricas son relativamente comunes.^{2,3,25}

Dentro de las características clínicas presentadas por nuestros pacientes, la mayoría (95.12%) presentó alteraciones neuropsiquiátricas y sólo un 14.63% presentó síntomas disautonómicos.

Estudios nacionales, continentales y mundiales han mostrado mostraron resultados similares, con una frecuencia que rondan un 80%, 67.11% y 94% respectivamente.^{6,7,16,25}

Dentro de las características del LCR y estudio de RM de encéfalo obtuvimos los siguientes resultados. En nuestro hospital no se realiza diferencial de células en LCR por lo que nos limitamos a reportar la celularidad total, así como la cuantificación de microproteínas. Teniendo en cuenta la limitante anterior, decidimos analizar los resultados de forma dicotómica en inflamatorio y no inflamatorio, donde 73.17 % de nuestros pacientes contaban con LCR de características normales o no inflamatorias (Conteo celular <5 células/mm³ y proteínas <45 mg/dL). Espinola Nadurille et al., reportó un resultado similar al nuestro, revelando un patrón inflamatorio (con pleocitosis y/o aumento de las proteínas) en solo 44,8% de su población estudiada.²⁶ Concluyendo que la ausencia de pleocitosis del LCR y/o aumento de las proteínas puede retrasar no solo el diagnóstico, sino también la solicitud de investigaciones paraclínicas

complementarias y el tiempo necesario para iniciar la inmunoterapia en pacientes con confirmación retardada. Otros estudios han obtenido resultados diferentes al nuestro, reportando un promedio de células en LCR de 16.69 ± 24.9 células/mm³, aunque niveles de proteína dentro de la normalidad ($27,18 \pm 7,9$).^{6,25}

Respecto a la resonancia magnética, 13 pacientes (31.7%) presentaron algún hallazgo, que fueron evidentes en las secuencias fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) en 11 (26.8%) y en T1 con Gd en 2 (4.9%). Los estudios realizados hasta el momento han mostrados resultados similares con porcentajes que varían de 16,6 %, 29.2% y 49% de los adultos analizados.²⁵

El tratamiento al debut de la enfermedad se realizó con metilprednisolona, inmunoglobulina y/o plasmaféresis, teniendo en cuenta la disponibilidad y criterio médico.

Doce pacientes (29.3%) presentaron una recaída en el primer año tras la presentación inicial, y en general los pacientes presentaron una mediana [intervalo intercuartil –IIC] de 1 [1, 1] recaídas durante todo el seguimiento.

Para fines de nuestro estudio sólo analizamos pacientes con terapia de segunda línea. Los tratamientos utilizados fueron azatioprina (16 pacientes, 39.0%), micofenolato de mofetilo (9 pacientes, 22.0%), rituximab (15 pacientes, 36.6%) y ciclofosfamida (3 pacientes, 7.3%).

Al año de seguimiento, sólo 3 de nuestros pacientes (2 bajo tratamiento con azatioprina y 1 con micofenolato de mofetilo) presentaron mal estado funcional (definido como mRS >2 puntos), lo cual representa el 7.31% del total. Ninguno de los pacientes con rituximab, azatioprina u otros inmunosupresores alcanzó mRS>2 en el seguimiento al año o largo plazo.

Un resultado similar fue obtenido en el estudio realizado por Vasconcelos et al., donde se encontró que 86% de los pacientes alcanzaban mRS≤2 a largo plazo, al recibir tratamiento inmunosupresor principalmente con rituximab y ciclofosfamida.⁶

En un estudio publicado en 2021, en la revista de la academia americana de neurología sobre el uso de rituximab y el resultado funcional a largo plazo en los pacientes con encefalitis autoinmune, se encontró que aunque los pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ tratados con rituximab se vieron afectados más gravemente al debut de la enfermedad, en el seguimiento final, el 94 % de los pacientes habían alcanzado una vida independiente (puntuación de mRS ≤2, p = 0,33).²⁵

Se analizaron las recaídas durante el primer año tras la presentación inicial, observándose que doce pacientes (29.3%) presentaron una recaída y en general los pacientes presentaron una mediana [intervalo

intercuartil –IIC] de 1 [1, 1] recaídas durante ese tiempo. Estas recaídas fueron tratadas con inmunoglobulina IV metiprednisolona y plasmaféresis.

Este resultado concuerda con un estudio chino publicado en 2022, donde en el seguimiento de 113 pacientes se reportaron 16,8 % de recaídas²⁷. Ya se había informado en la literatura que el 8-36,4 % de los pacientes podrían recaer después del primer episodio de encefalitis anti-NMDAR.^{28,29}

La encefalitis anti-NMDAR tiene un pronóstico generalmente favorable, según estudios anteriores. Los resultados de déficit neurológico, medido mediante la escala de Rankin modificada (mRS), se resumen en la Tabla 3 y Figura 1. Al debut de la enfermedad, la muestra de pacientes tuvo una escala de Rankin de 4 [4, 4], y al final de la evaluación (a los 72 meses) el valor observado fue de 1 [1, 2]. También se analizó el efecto del tratamiento en la evolución de la mRS mediante un modelo lineal generalizado. Se encontró que sólo el tiempo ($p < 0.0001$, método de likelihood ratio (LR)) explicaba la variabilidad observada; por su parte, el efecto del tipo de tratamiento no fue significativo ($p = 0.05436$, método LR).

Finalmente, se realizó un análisis de tiempo al evento, cuya gráfica de Kaplan-Meier se muestra en la Figura 2. El evento se definió cuando se alcanzara un valor de la escala de Rankin ≤ 2 . A los 6 meses de seguimiento sólo el 19.5% (intervalo de confianza del 95%, 10.48–36.30%) de los pacientes no presentaban escala de Rankin ≤ 2 .

Conclusiones

-La encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor NMDA, es una entidad clínica potencialmente letal, donde se demuestran anticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA.

-Afecta a adultos jóvenes con preponderancia femenina. Ocasiona con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos, trastornos del movimiento, disminución de la conciencia, desregulación autonómica, convulsiones y alteraciones del lenguaje.

-Los estudios diagnósticos auxiliares, como análisis de citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo y realización de RM de encéfalo apoyan y dan peso a la sospecha diagnóstica; sin dejar de lado que la utilización de neuroimagen y análisis de LCR como únicos paraclínicos no descarta la enfermedad. Ambos estudios pueden ser normales en un porcentaje considerable de pacientes.

-El diagnóstico temprano y el inicio rápido de la inmunoterapia de primera y segunda línea es crucial y a menudo conduce a una recuperación sustancial o hasta completa de los casos más severos.

-Al culminar el primer año de tratamiento con inmunoterapia de segunda línea, la mayoría de los pacientes alcanzó buen estado funcional, definido como mRS ≤ 2 (92.69%). El tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la última valoración fue variable, oscilando entre 12 y 72 meses.

-En nuestro estudio el efecto del tratamiento en la evolución de la mRS mediante un modelo lineal generalizado no fue significativo ($p=0.05436$, método LR). Concluyendo la falta de superioridad de un tratamiento sobre otro.

Referencias bibliográficas.

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, 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.
2. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005 Oct;58(4):594-604. DOI: 10.1002/ana.20614.
3. Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurol Clin Pract.* 2012 Sep;2(3):215-23. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e31826af23e.
4. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2023 Jan;16:7-21. DOI: 10.2147/IJGM.S397429.
5. Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A, Flanagan EP, Dubey D, Lennon VA, Klein CJ, Mills JR, Pittock SJ. Autoimmune/Paraneoplastic Encephalitis Antibody Biomarkers: Frequency, Age, and Sex Associations. *Mayo Clin Proc.* 2022 Mar;97(3):547-59. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.023.
6. Vasconcelos GA, Barreira RM, Antoniolo KENT, et al. Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front Neurol.* 2021 Jan ;11:1-8. DOI: 10.3389/fneur.2020.606350.
7. Herrera-Mora P, Munive-Baez L, Ruiz García M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An observational and comparative study in Mexican children and adults. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Nov;210:1-6. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106986.
8. Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res.* 2020 Jan;1727:1-71. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549.
9. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016 Dec 6;87(23):2471-82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414.
10. Abbatemarco JR, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2021 Aug;88(8):459-71. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20122.
11. Abbatemarco JR, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2021 Aug 2;88(8):459-71. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20122.
12. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Adv Pharmacol.* 2018;82:235-60. DOI:

- 10.1016/bs.apha.2017.08.005.
13. Restrepo-Martínez M, Espinola-Nadurille M, López-Hernández JC, et al. Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(4):251-63. DOI: 10.29262/ram.v68i4.953.
 14. Finke C. A transdiagnostic pattern of psychiatric symptoms in autoimmune encephalitis. *Lancet Psychiatry.* 2019 Mar;6(3):191-3. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30038-0.
 15. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, 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.
 16. Diaz-Arias LA, Pardo CA, Probasco JC. Autoimmune Encephalitis in the Intensive Care Unit. *Neurointensive Care Unit.* 2019 Nov:249–63. DOI: 10.1007/978-3-030-36548-6_17.
 17. Chiu NC, Lin YJ, Tzang RF, et al. Optimization of an Anti-NMDA Receptor Autoantibody Diagnostic Bioassay. *Front Neurol.* 2018 Aug;9:1-12. DOI: 10.3389/fneur.2018.00661.
 18. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2023 Jan;16:7-21. DOI: 10.2147/IJGM.S397429.
 19. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
 20. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(1):1-9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000413.
 21. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Jun;11:1-19. DOI: 10.1177/1756285617722347.
 22. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2023 Nov 15]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
 23. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2023 Nov 15] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

24. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2023 Nov 15]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.
25. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S et al. German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Oct 1;8(6):e1088. doi: 10.1212/NXI.0000000000001088.
26. Espinola-Nadurille M, Bautista-Gomez P, Flores J, et al. Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):2-5. doi: 10.1590/0004-282X20170179.
27. Feng J, Yang M, Cui D et al. Recurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Cohort Study in Central China. *Front Neurol*. 2022 Mar 7;13:832634. doi: 10.3389/fneur.2022.832634.
28. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka T, et al.. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. (2013) 12:157–65. 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
29. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, et al.. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. (2021) 78:1333–44. 10.1001/jamaneurol.2021.3188.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Comité de Ética 35018

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Nombre del estudio: "Tratamiento con inmunosupresores y resultado funcional al año en pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+", del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" teniendo en cuenta el tratamiento inmunosupresor de segunda línea utilizado, en el período de enero de 2016 a enero 2022

Nombre del paciente		
NSS		
Edad del paciente:	Sexo:	
Características clínicas	Alteraciones del lenguaje -Alteraciones del comportamiento-memoria -Trastornos del movimiento -Síntomas disautonómicos -Alteraciones de la consciencia -Crisis convulsivas -Otros síntomas	
Año de diagnóstico		
LCR	Normal () Anormal ()	
RM de encéfalo	Normal () Anormal ()	
Inmunoterapia aguda	-Metilprednisolona -Inmunoglobulina -Plasmaféresis	
Recaídas en el primer año de diagnóstico	Si () ¿Cuántas? ____ No ()	
Tratamiento inmunosupresor de segunda línea	-Rituximab -Azatioprina -Micofenolato de mofetilo -Otros	
Escala de Rankin modificada	Al diagnóstico de la enfermedad 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__	1 año posterior al diagnóstico y tratamiento 0__ 1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__



GOBIERNO DE
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Comité de Ética 35018

Anexo 2. Escala de Rankin modificada

0. Sin síntomas.
1. Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2. Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3. Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4. Incapacidad moderadamente severa. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5. Incapacidad severa. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6. Muerte



Anexo 3.

Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA+ (Graus et.al 2016)

Encefalitis autoinmune NMDA+. Probable

1. Aparición rápida (<3 meses) de al menos cuatro de los seis grupos principales de síntomas: a) Comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva; b) Disfunción del habla (habla presionada, reducción verbal o mutismo); c) Convulsiones; d) Trastorno del movimiento, discinesias, rigidez o posturas anormales, e) Disminución del nivel de conciencia y f) Disfunción autonómica o hipoventilación central
2. Y al menos uno de los estudios de laboratorio: a) EEG anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica o cepillo delta extremo); b) LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales c) O tres de los grupos de síntomas anteriores e identificación de un teratoma sistémico
3. Exclusión de la historia reciente de encefalitis por el virus del herpes simple o encefalitis B japonesa, que podría dar lugar a la recaída de los síntomas neurológicos mediados por el sistema inmunitario

Encefalitis autoinmune NMDA+. Definitiva

1. Uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG GluN1 (las pruebas de anticuerpos deben incluir LCR); si solo hay suero disponible, se deben incluir pruebas de confirmación (por ejemplo, neuronas vivas o inmunohistoquímica de tejidos, además de un ensayo basado en células)
2. Exclusión de la historia reciente de encefalitis por el virus del herpes simple o encefalitis B japonesa, que podría dar lugar a síntomas neurológicos inmunomediados recidivantes



Anexo 4.

Opciones de tratamiento en pacientes con encefalitis autoinmune anticuerpos anti-NMDA + 21

Inmunoterapia de primera línea				
Tratamiento	Tipo de uso	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Régimen
Metilprednisolona intravenosa	Inmunoterapia de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> Se une a receptores de glucocorticoides intracelulares y suprime la transcripción de múltiples genes proinflamatorios (p. ej., citocinas, quimiocinas) 	Insomnio, agitación, hipertensión, hiperglucemia, ulceración/sangrado gastrointestinal, aumento del apetito, aumento de peso, características cushingoides, leucocitosis reactiva, cataratas, mayor riesgo de infección, osteoporosis, retraso en la cicatrización de heridas, necrosis avascular	30 mg/kg (máximo 1000 mg, dividido en 1 a 2 dosis) durante 3 a 5 días
Prednisona oral	Inmunoterapia de primera línea: reducción gradual después de esteroides intravenosos	<ul style="list-style-type: none"> Afecta la síntesis de proteínas antiinflamatorias. Reducir la circulación de células T y la diferenciación Th1. Restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica y controlar el edema cerebral. 		2 mg/kg/d (máximo 60 mg/día) durante 1 semana, luego disminuir gradualmente
Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Inmunoterapia de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> Neutralizar el autoanticuerpo Afecta el sistema del complemento mediante la solubilización y eliminación de depósitos de complejos inmunes y/o la inhibición de la unión de los componentes del complemento activados 	Síntomas similares a los de la gripe, efectos adversos dermatológicos (p. ej., urticaria, eccema, pápulas), arritmia e hipotensión, dolor de cabeza, meningitis aséptica, insuficiencia renal, eventos trombóticos, hemólisis, neutropenia, edema pulmonar.	2 g/kg durante 3 a 5 días
Plasmaféresis (PLEX)	Inmunoterapia de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> Eliminar autoanticuerpos Eliminar citocinas Elimina complejos inmunes con función mejorada de macrófagos/monocitos Alterar el sistema inmunológico cambiando el número de linfocitos y su distribución, la función de las células T supresoras y los fenotipos de las células T auxiliares Incrementar la proliferación de células productoras de anticuerpos, sensibilizándolas a inmunosupresores 	Infecciones o complicaciones relacionadas con el catéter, hipotensión, desequilibrio electrolítico, anomalías periorales/sensoriales y calambres musculares debido a hipocalcemia, reducción de los factores de coagulación sérica que conducen a un aumento del sangrado, prurito y urticaria debido al líquido de reemplazo.	1 sesión en días alternos durante 5 a 7 ciclos
Inmunoterapia de segunda línea				
Rituximab	Inmunoterapia de segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> Agotar las células B CD20+ vírgenes y de memoria mediante toxicidad celular mediada por anticuerpos, activación del complemento e inducción de apoptosis No se dirige a células plasmáticas maduras de larga vida, por lo que 	Reacción a la infusión, aumento del riesgo de infección, dolores corporales, náuseas, cansancio, citopenia, hipogammaglobulinemia, reactivación de la hepatitis B y la tuberculosis.	<ul style="list-style-type: none"> 375 mg/m (máx. 1000 mg) en infusión intravenosa semanal durante 4 semanas 500 a 1000 mg (500 mg para <40



	Mantenimiento (> 6 meses) inmunosupresión	habrá una presencia prolongada de anticuerpos, aunque en niveles más bajos		<p>kg, 1000 mg para >40 kg) administrados dos veces con un intervalo de 2 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 375–750 mg/m (máximo 1000 mg) administrados dos veces con un intervalo de 2 semanas <p>Redosificar cuando se produzca la repoblación de CD19 o aproximadamente 6 meses después del primer ciclo.</p>
Azatioprina	Mantenimiento (>6 meses) inmunosupresión	Antagonista de la síntesis de purinas y, en consecuencia, de la producción de ADN/ARN para la proliferación de glóbulos blancos.	Fiebre, malestar general, mialgias, síntomas gastrointestinales, erupción cutánea, infección, reacción de hipersensibilidad, citopenia, mielotoxicidad, mayor riesgo de infección, pancreatitis, enzimas hepáticas elevadas, mayor riesgo de tumores (p. ej., linfoma y cánceres de piel)	Inicialmente 1 a 1,5 mg/kg una vez al día o dividido dos veces al día, objetivo de 2 a 3 mg/kg/día
Micofenolato de mofetilo	Mantenimiento (>6 meses) inmunosupresión	Inhibidor del metabolismo de las purinas, actuando principalmente sobre los linfocitos.	Síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea, calambres abdominales), hipertensión, elevación de creatinina, edema, teratogenicidad, mielotoxicidad, mayor riesgo de infección, mayor riesgo de tumores (p. ej., linfoma y cánceres de piel)	600 mg/m ² /dosis (máximo 1000 mg) dos veces al día o inicialmente 500 mg dos veces al día, objetivo de 1000 mg dos veces al día
Otros inmunosupresores				
Ciclofosfamida	Inmunoterapia de segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Agente alquilante que inhibe la proliferación celular. • Suprime la inmunidad humoral y mediada por células a través de sus acciones sobre las células T y las células B. 	Mielotoxicidad, mayor riesgo de infección, náuseas, vómitos, alopecia, mucositis, agranulocitosis, infertilidad, cistitis hemorrágica, mayor riesgo de tumores (p. ej., cáncer de vejiga, cáncer de piel, leucemia mieloide)	500 a 1000 mg/m ² (máx. 1500 mg) en pulsos mensuales durante 3 a 6 meses
Tocilizumab	Escalada de segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Se une al receptor de IL-6 soluble y unido a la membrana, 	Mayor riesgo de infección, respuesta febril atenuada y	12 mg/kg/dosis (<30 kg), 8 mg/kg/dosis



		<p>inhibiendo la unión de la IL-6 a sus receptores, lo que conduce al bloqueo de la cascada inflamatoria mediada por la IL-6.</p> <ul style="list-style-type: none"> La IL-6 participa en la inducción de la proliferación y diferenciación de células B en células productoras de anticuerpos, la diferenciación de células T citotóxicas CD8+, la diferenciación de células T auxiliares CD4+ vírgenes en células T auxiliares productoras de IL-17 y la inhibición de la diferenciación de esas células en células T reguladoras, que contribuyen al daño del tejido autoinmune 	<p>elevación de la proteína C reactiva, neutropenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, hiperlipidemia.</p>	<p>(≥30 kg) (máx. 800 mg) administrados mensualmente durante 6 meses o más</p>
Bortezomib	Escalada de segunda línea	Inhibidor del proteasoma que reduce la producción de células plasmáticas.	<p>Aumento del riesgo de infección, fiebre, síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, mareos, parestesia, neuralgia, fatiga, citopenia, hipotensión, disnea, reactivación del herpes zóster y de la hepatitis B, erupción cutánea, enzimas hepáticas elevadas, hipotensión, reacción en el lugar de la inyección, neuropatía periférica, encefalopatía posterior reversible síndrome</p>	<p>Inyecciones subcutáneas de 0,3 mg/m² con 20 mg de dexametasona IV, dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguidas de un descanso de 10 días</p>