

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Pediatría



Evolución de pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N- Metil D-Aspartato (NMDAR) en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Según Escobedo después de 5 años.

Proyecto de Investigación presentado por la M C:

Huarza Accha, Lady Milagros

ORCID: 0009-0003-8845-5295

Para optar título de Segunda Especialidad en Pediatría

Asesor:

Dr. Lazo Rivera, Edwin Martin

ORCID: 0000-0002-0692-9684

Arequipa – Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD CON PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
DICTAMEN APROBACIÓN DE PROYECTO / PLAN

Arequipa, 13 de Agosto del 2024

Dictamen: 013334-A-FMH-2024

Visto el proyecto / plan del expediente 013334, presentado por:

2021972992 - HUARZA ACCHA LADY MILAGROS

Titulado:

**EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA EL
RECEPTOR N- METIL D-ASPARTATO (NMDAR) EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO DESPUES DE 5 AÑOS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**40374914 - ALPACA CANO CESAR GUILLERMO
DICTAMINADOR**



Evolución de pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N- Metil D-Aspartato (NMDAR) en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo después de 5 a

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

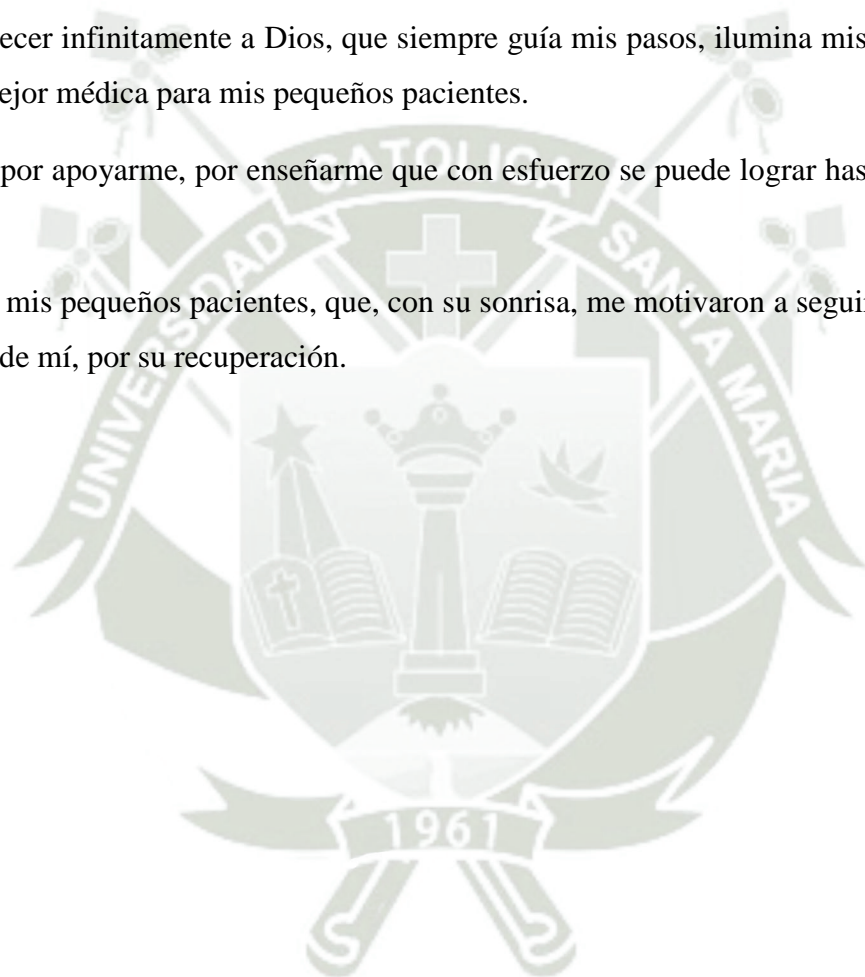
1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	8%
	Trabajo del estudiante	
2	Submitted to Imperial College of Science, Technology and Medicine	2%
	Trabajo del estudiante	
3	tesis.ucsm.edu.pe	2%
	Fuente de Internet	
4	www.dspace.uce.edu.ec	1%
	Fuente de Internet	
5	Submitted to Universidad de Alcalá	1%
	Trabajo del estudiante	
6	Submitted to University of Bristol	1%
	Trabajo del estudiante	
7	scielo.iics.una.py	1%
	Fuente de Internet	

DEDICATORIA:

Siempre agradecer infinitamente a Dios, que siempre guía mis pasos, ilumina mis acciones, y me alienta a ser mejor médica para mis pequeños pacientes.

A mis padres, por apoyarme, por enseñarme que con esfuerzo se puede lograr hasta el sueño más inalcanzable.

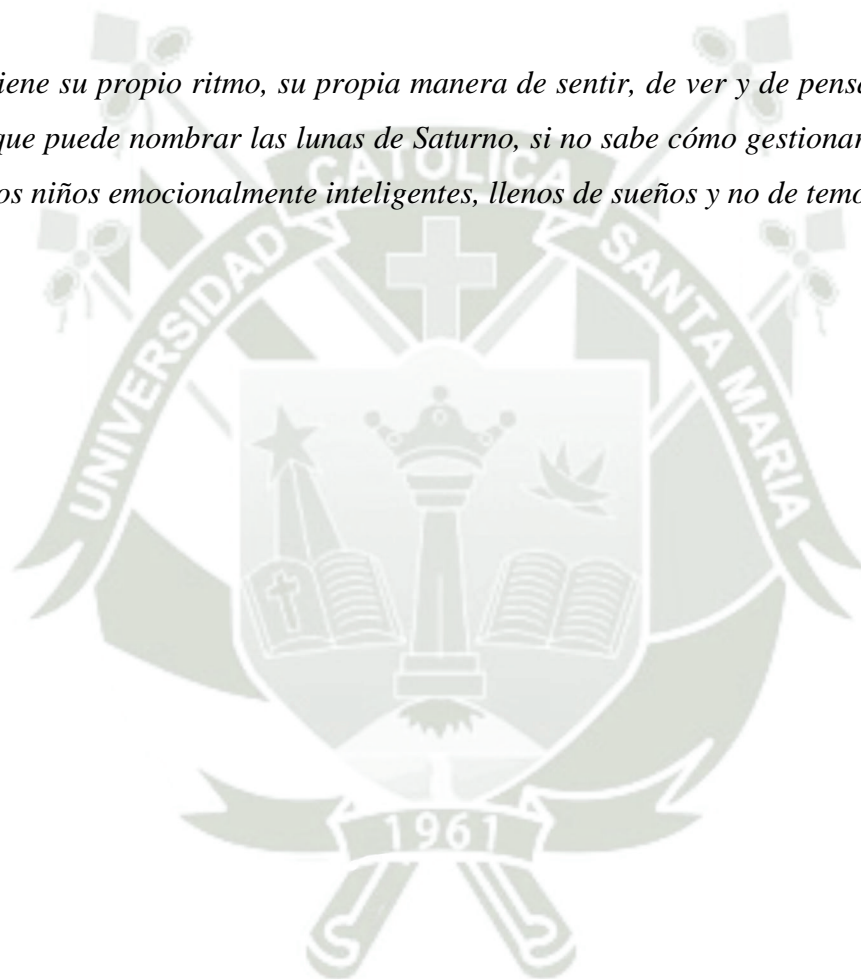
A cada uno de mis pequeños pacientes, que, con su sonrisa, me motivaron a seguir este camino, y a dar lo mejor de mí, por su recuperación.



EPÍGRAFE

“La infancia tiene su propio ritmo, su propia manera de sentir, de ver y de pensar. ¿De qué nos sirve un niño que puede nombrar las lunas de Saturno, si no sabe cómo gestionar su tristeza o su ira? Eduquemos niños emocionalmente inteligentes, llenos de sueños y no de temores”.

Valeria Sabater



RESUMEN

La Encefalitis Autoinmune por anticuerpos NMDAR, ha tomado mayor importancia en las últimas dos décadas, hay muchas interrogantes por resolver, tales como la evolución de esta enfermedad a través de los años, luego de su curso agudo. En la actualidad, en nuestro medio local y nacional, no se cuenta con estudios de esta entidad en la población pediátrica. Dado el aumento de casos de esta patología, se hace evidente la necesidad de estudiar más a fondo esta entidad. El objetivo de este trabajo de investigación es describir la evolución clínica y neuropsicológica de pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N-Metil D-Aspartato (NMDAR) hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, durante el periodo 2014 - 2019. El estudio se desarrollará en base a un seguimiento actual de la evolución clínica y neuropsicológica durante el periodo del 1 junio del 2024 al 1 septiembre del 2024. Se ha visto la factibilidad de este estudio que consideramos que es una importante contribución académica para profundizar en el conocimiento de la evolución de esta patología y el impacto de una oportuna y temprana terapia de rehabilitación que mejoraría el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis autoinmune, ácido N-Metil-D-Aspártico, Pediatría.

ABSTRACT

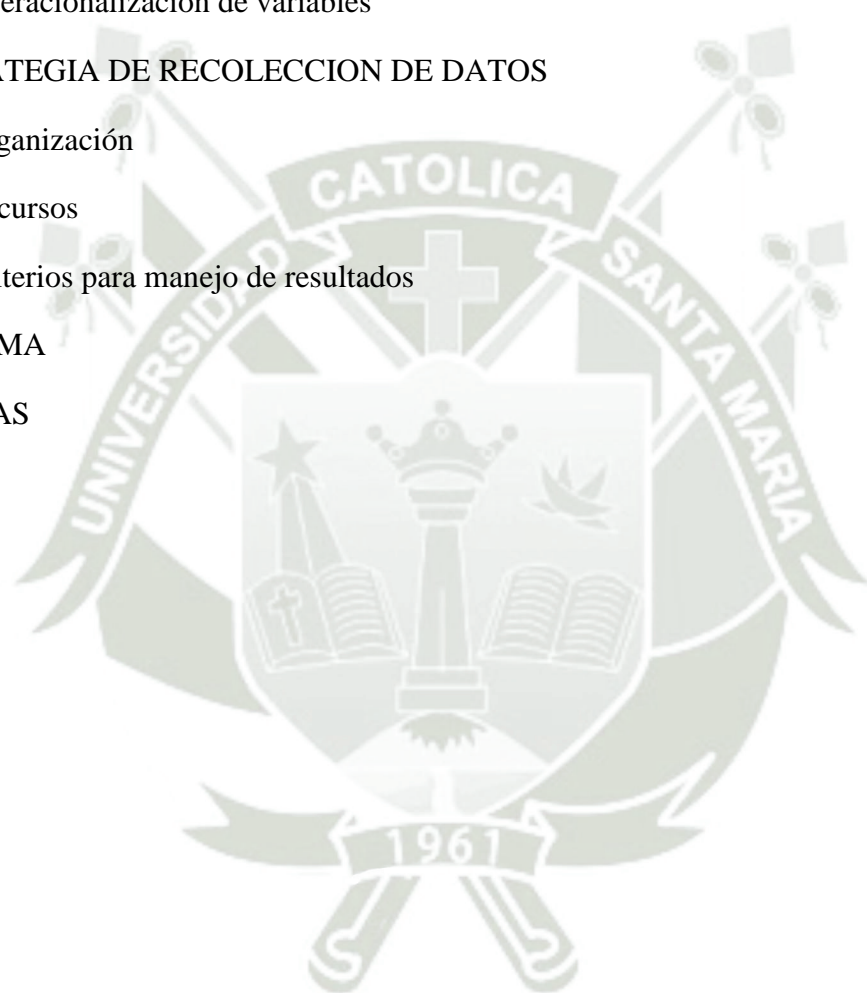
Autoimmune encephalitis due to NMDAR antibodies has become more important in the last two decades. There are many questions to be answered, such as the evolution of this disease over the years after its acute course. Currently, in our local and national environment, there are no studies of this entity in the pediatric population. Given the increase in cases of this pathology, the need to study this entity in more depth is evident. The objective of this research work is to describe the clinical and neuropsychological evolution of patients with autoimmune encephalitis due to antibodies against the N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) hospitalized in the Pediatric Service of the Carlos Alberto Seguí Escobedo National Hospital, during the period 2014 - 2019. The study will be developed based on a current follow-up of the clinical and neuropsychological evolution during the period from June 1, 2024 to September 1, 2024. The feasibility of this study has been seen, which we consider to be an important academic contribution to deepen the knowledge of the evolution of this pathology and the impact of a timely and early rehabilitation therapy that would improve the prognoses of these patients and their quality of life in the long term.

KEYWORDS: Autoimmune Encephalitis, N-Methyl-D-aspartic acid, Pediatrics.

ÍNDICE

DEDICATORIA	
EPÍGRAFE	
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	2
1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	2
1.1. Enunciado del problema:	2
1.2. Descripción del problema:	2
1.3. Interrogantes Básicas	2
1.4. Justificación del problema	2
2. OBJETIVOS	3
3. MARCO TEORICO	3
3.1. CONCEPTOS BASICOS	3
3.2. REVISION DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	9
CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	14
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACION	14
1.1. Técnicas	14
1.2. Tipo de investigación.	14
1.3. Instrumentos	14
2. Campo de verificación	14
2.1. Ubicación espacial	14
2.2. Ubicación temporal	14

2.3.	Unidades de estudio ámbito y población	14
2.4.	Universo	14
2.5.	Muestra	14
2.6.	Criterios de inclusión	14
2.7.	Criterios de exclusión	15
2.8.	Operacionalización de variables	16
3.	ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS	17
3.1.	Organización	25
3.2.	Recursos	25
3.3.	Criterios para manejo de resultados	26
	CRONOGRAMA	19
	REFERENCIAS	20
	ANEXOS	26



INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) es un conjunto de trastornos neurológicos que se caracterizan por síntomas psiquiátricos, disautonomías, movimientos anormales y crisis epilépticas, por la generación de autoanticuerpos contra antígenos de membrana, neurosinápticos, intraneuronales y onconeuronales. Este tipo de encefalitis tiene una prevalencia estimada de 13,7 por cada 100,000 personas al año. La encefalitis causada por anticuerpos contra el receptor N-Metil-D-Aspartato (anti-NMDAR) se considera la encefalitis autoinmune más frecuente (1). Predominante en el sexo femenino y personas jóvenes, asociada a neoplasias ocultas en más de la mitad de los casos, siendo el teratoma ovárico el más común. El factor de riesgo más importante es una edad de presentación más temprana (2). El diagnóstico se basa en un cuadro clínico con una evolución de menos de 3 meses, un electroencefalograma (EEG) anormal, un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) donde se evidencie pleocitosis o bandas oligoclonales, y la presencia de anti-NMDA en LCR. En el tratamiento de primera línea se considera el uso de corticoides, asociados o no a inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, y la terapia anti-CD20 o ciclofosfamida se administra como tratamiento de segunda línea (1). En ausencia de exámenes de confirmación como el panel para encefalitis autoinmune, como se ve en la gran parte de hospitales públicos de países en vías de desarrollo, este factor dificulta la determinación de la verdadera prevalencia de dicha patología (2).

La EA causada por anti-NMDAR, ha tomado mayor auge en las últimas dos décadas, al incrementarse su incidencia y prevalencia, quedan muchas interrogantes por resolver, tales como la evolución de esta enfermedad a través de los años.

Está claro que esta patología tiene un gran impacto en el ámbito familiar, y académico de los profesionales de la salud. Por esta razón, se ha propuesto realizar el siguiente estudio con el objetivo de describir la evolución clínica y neuropsicológica de los pacientes con EA por anti-NMDAR, en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE) después de 5 años, con el fin de aportar conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad y que nos puede ayudar a determinar qué factores podrían favorecer en un buen pronóstico a largo plazo, teniendo en cuenta el manejo médico y la terapia de rehabilitación.

CAPÍTULO I

1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1.1. Enunciado del problema:

Describir la evolución de los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo, después de cinco años.

1.2. Descripción del problema:

Área del Conocimiento:

General: Ciencias de la Salud

Específica: Medicina Humana

Especialidad: Pediatría

Subespecialidad: Neurología Pediátrica

Línea: Encefalitis Autoinmune.

1.3. Interrogantes Básicas: ¿Cuál es la evolución de los pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo después de cinco años?

1.4. Justificación del problema

La EA causada por anti-NMDAR, es una enfermedad que ha tomado mayor auge en las últimas dos décadas, esta se presenta en diferentes grupos etarios afectando a predominio de niños y adultos jóvenes, aún quedan muchas interrogantes por resolver, tales como la evolución de esta enfermedad a través de los años, luego de su curso agudo. En la actualidad, en nuestro medio local y nacional, no se cuenta con estudios de esta entidad en la población pediátrica.

Existe un gran número de causas que condicionan esta patología, siendo el origen infeccioso la principal. Sin embargo, en las últimas décadas estudios recientes reportan un aumento de la prevalencia de causas autoinmunes por arriba de las causas infecciosas. Esto quizás en relación a una mayor homogeneidad de sus criterios y una mayor detección de anticuerpos contra la superficie celular neuronal o intracelulares.

Dado el aumento de casos de esta patología, se hace evidente la necesidad de estudiar más a fondo esta entidad, llevar seguimiento de su evolución, y tomar en cuenta que factores influyen en un buen pronóstico a largo plazo.

Ahondar más en el conocimiento sobre la evolución de la encefalitis autoinmune en la edad pediátrica, tiene repercusión a nivel social, debido al prolongado tiempo de evolución clínica y

de hospitalización de esta enfermedad, seguido de un duro y largo proceso de rehabilitación física y conductual, requiriendo un manejo multidisciplinario. A diferencia de la edad adulta, el impacto a nivel familiar y emocional de esta en la edad pediátrica, es importante. La pérdida de la independencia funcional y de los hitos del desarrollo que había conseguido el niño o adolescente, conlleva a un gran cambio a nivel de la organización de la familia y de su entorno, causando una disfunción del nivel de vida que llevaba el paciente antes del cuadro patológico. Lo que puede llevar a dificultades en retomar actividades de la vida diaria y aquellas que estaba acostumbrado, tanto a nivel escolar, familiar y de placer.

Se ha visto la factibilidad de este estudio con diseño prospectivo, en el que se llevará a cabo un seguimiento de la evolución clínica y neuropsicológica de pacientes con EA, fichas que serán llenadas de acuerdo al protocolo. Consideramos que es una importante contribución académica para ahondar en el conocimiento de la evolución de esta patología y el impacto de una oportuna y temprana terapia de rehabilitación que contribuiría en gran medida el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida a largo plazo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal.

- J Describir la evolución de pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo después de 5 años.

2.2. Objetivos específicos.

- J Describir la evolución clínica de pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo después de 5 años.
- J Describir la evolución neuropsicológica de pacientes con encefalitis autoinmune por anti-NMDAR en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo después de 5 años.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. CONCEPTOS BÁSICOS

La encefalitis autoinmune (EA) es una afección caracterizada por una inflamación severa del sistema nervioso central, mediada por anticuerpos (3). Esta entidad provoca una alta

morbilidad, mortalidad y secuelas neurológicas permanentes en niños a nivel global (4). Se observa una mayor prevalencia en mujeres, con una proporción aproximada de 8:2. Entre los tipos de EA más comunes en niños se encuentran aquellos por anti-NMDAR (5,6), la glicoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG) y el receptor del ácido glutámico descarboxilasa (GAD) (6,7).

Aunque esta condición puede afectar a personas de todas las edades, el diagnóstico está siendo cada vez más común en niños. A pesar de la gravedad de los síntomas, un diagnóstico y tratamiento oportunos y tempranos suelen resultar en un mejor pronóstico y, por ende, en una evolución clínica y neuropsicológica favorable (8).

HISTÓRIA: "Siglos atrás, las encefalitis se pensaban que tenían un origen mágico-religiosas y posesiones demoníacas" (9). En 1968, se reportó el primer tipo de encefalitis límbica autoinmune como un trastorno paraneoplásico asociado al cáncer de pulmón de células pequeñas. Inicialmente, esta condición se vinculó a otros tipos de neoplasias y su pronóstico era desfavorable (11). En el año 2000, se identificaron autoanticuerpos no relacionados con neoplasias (anticuerpos que se formaban sin una neoplasia asociada) (12). En 2007, se produjo un avance significativo cuando el Dr. Joseph Dalmau logró aislar anticuerpos contra la subunidad 1A del receptor NMDA de glutamato, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, en mujeres con teratomas ováricos y clínica característica de una EA (13).

EPIDEMIOLOGÍA: La EA por anti-NMDAR presenta una incidencia, que varía entre 1,5 y 3 casos por millón de habitantes al año. Se ha observado que esta condición puede ser hasta cuatro veces más frecuente que la encefalitis causada por los virus del herpes, varicela zoster y Nilo occidental. Según el Proyecto Encefalitis de California, el 65% de los casos de encefalitis por anti-NMDAR se registraron en menores de 18 años (7). Estudios recientes reportan una prevalencia de encefalitis de causa autoinmune de 0.8 (autoinmune) vs 0.6 (viral) por 100,000 persona por año. Así como el aumento de la incidencia entre los intervalos de 1995-2006 y 2006- 2016 de un 0.4 a un 1.2 personas por año, mientras que la incidencia de las encefalitis infecciosas se mantiene igual (15). Hasta la fecha, se ha descrito que un 40% de pacientes con encefalitis autoinmune son de edad pediátrica y en un 80% de estos serían del género femenino (12). Se ha observado que los pacientes más jóvenes tienen menos

probabilidad de presentar una neoplasia asociada, mientras que en mujeres de entre 12 y 45 años, la prevalencia de teratomas ováricos puede alcanzar hasta el 50%. Actualmente, la encefalitis mediada por anti-NMDAR es la principal causa identificada de encefalitis autoinmune. En Perú, no contamos con datos epidemiológicos sobre esta patología.

FISIOPATOLOGÍA: La EA se caracteriza por una respuesta inmune dirigida contra autoantígenos neuronales, con la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos antineuronales se dividen en tres categorías: anticuerpos contra antígenos intracelulares, anticuerpos contra antígenos de superficie celular y anticuerpos contra antígenos sinápticos extracelulares (17). El NMDAR es un receptor de membrana celular a nivel cerebral que funciona como un canal catiónico activado por glutamato. Juegan un papel importante en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. La reducción de este receptor disminuye la función sináptica mediada por la misma, lo que conlleva en la expresión de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Normalmente, los niños con encefalitis autoinmune están previamente sanos y presentan con rápida aparición de síntomas neuropsiquiátricos. Los síntomas prodrómicos, incluida la fiebre, ocurren en más del 50% de los pacientes (20,21,22). Entre el inicio de la enfermedad y el comienzo del tratamiento, los síntomas tienden a persistir durante un período prolongado. El síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo (PANS), distingue la encefalitis autoinmune en la edad pediátrica, donde los pacientes a menudo experimentan un curso remitente - recurrente con una rápida progresión hasta la máxima gravedad de los síntomas y un rápido retorno a función previa durante horas o días, a veces sin terapia. Las manifestaciones neurológicas de la encefalitis autoinmune incluyen alteración del nivel de conciencia, confusión, alteraciones del sueño, trastornos de movimiento y convulsiones. Las convulsiones son la característica más común y pueden ser la manifestación predominante (23,24). Las convulsiones pueden ser focales o generalizadas y a menudo son multifocales (25, 26). Un tercio de los pacientes tienen movimientos anormales, como ataxia, corea, distonía, mioclono o temblor (27,28). Las convulsiones y los trastornos del movimiento pueden ser altamente refractarios a tratamientos estándar. El deterioro cognitivo se observa en la mayoría y se considera un síntoma cardinal (29, 30). Evaluar el déficit de memoria en niños

pequeños resulta un desafío, sin embargo, la regresión del desarrollo, pérdida del lenguaje o del habla pueden ser características presentes de los EA pediátricos. Cambios de comportamiento, como comportamientos repetitivos o estereotipados, irritabilidad, hiperactividad, hipersexualidad, insomnio y los arrebatos de ira son comunes en la edad pediátrica (23, 24). Los síntomas pueden variar desde cambios de humor y personalidad leve, a cambios de psicosis fulminante y ocurren en más del 50%. En pacientes menores de 5 años, la encefalitis autoinmune se manifiesta principalmente a través de alteración del nivel de conciencia, movimientos anormales (coreoatetosis), y epilepsia refractaria. A diferencia de niños mayores donde, predominan cambios a nivel cognitivo y psiquiátrico. Además, la disfunción autonómica, conforme el cuadro progresa hacia un estado comatoso (31).

Los niños con EA probablemente difieren de los adultos en sus características clínicas, presentaciones debidas a la evolución de los circuitos neuronales, las densidades de los neurorreceptores y la mielinización durante el desarrollo normal. Los niños con encefalitis autoinmune tienen más probabilidades de presentar Síntomas neuropsiquiátricos multifocales, en lugar de síndromes clínicos aislados. En la edad pediátrica están menos asociados con tumores en comparación con los adultos (23, 24).

DIAGNÓSTICO: Indispensable ser considerado en el diagnóstico diferencial de un paciente pediátrico con encefalopatía inexplicada de inicio agudo o subagudo.

Electroencefalograma (EEG): En un 90% a 100% el EEG es anormal, con desaceleración focal o difusa y/o descargas epileptiformes. Como patrón característico el "extreme delta brush" en EEG y se ha detectado hasta el 30% en adultos. Aunque no es patognomónico, podría orientar al diagnóstico.

Resonancia magnética cerebral: Menos de la mitad de los pacientes pediátricos muestran anomalías en la resonancia magnética cerebral. Estas pueden incluir hiperintensidad a nivel cortical y/o subcortical, incluso podría comprometer los ganglios basales e infratentoriales en T2. En casos raros, reportaron patrones desmielinizantes en niños.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): Debe incluir recuento de células, proteínas y glucosa, y además de estudios que descarten infecciones virales y otros agentes infecciosos. En la EA, el LCR puede ser normal o anormal. Una elevación leve de proteínas (<100 mg/dl) es común. En pocos casos se ha visto una pleocitosis linfocítica leve (<100 glóbulos blancos/ μ L) o una

marcada elevación de proteínas. El gold estándar se realiza mediante la confirmación de autoanticuerpos a nivel sérico y LCR. La prueba de anticuerpo IgG GluN1 (subunidad NMDA) en el LCR demostró tener alta sensibilidad más que las pruebas serológicas, y la presencia de autoanticuerpos en el LCR es útil para demostrar la síntesis intratecal de estos anticuerpos.

En niños, la elevación de la neopterina en el LCR es un marcador adicional de inflamación del sistema nervioso central (17). Los títulos de anticuerpos en el LCR están muy correlacionados con el cuadro y la evolución clínica y suelen mantenerse con valores altos en pacientes con recaídas y en los cuales no hay mejoría clínica (34).

TRATAMIENTO: El tratamiento está encaminado a la eliminación de los anticuerpos basados en la patogenia de la enfermedad (36).

En la actualidad, no existe un consenso internacional sobre el tratamiento óptimo de la encefalitis autoinmune pediátrica. La terapia de primera línea aceptada incluye metilprednisolona 30 mg/kg/día en una dosis máxima de 1 g diario durante 3-5 días, seguida de, o combinada con, inmunoglobulinas intravenosas 2 g/kg divididas en 2-5 días. Luego, los corticosteroides se reducen gradualmente utilizando 1-2 mg/kg/día por vía oral durante aproximadamente otros tres meses. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría, se debe considerar la plasmaféresis, realizando entre 3 y 5 intercambios en un período de 10 días. El efecto y la respuesta de la terapia se evidencia a las 4 semanas después. Si la sintomatología persiste incluso con tratamiento con corticosteroides y plasmaféresis, se debe considerar la terapia inmunomoduladora de segunda línea, que consiste en rituximab 375 mg/m² semanalmente durante cuatro semanas. Otra opción sería ciclofosfamida 750 mg/m² mensualmente (37). La mejoría clínica suele ser lenta. Por ejemplo, el rituximab puede tardar de 2 a 3 semanas en lograr el agotamiento de los linfocitos B periféricos (38). La duración regular de la hospitalización aguda es de aproximadamente 3 meses (35). En algunos casos, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento con diversos inmunosupresores, como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato, que se recomienda unos 6 meses (36). El inmunosupresor usado de manera prolongada disminuye el riesgo de recaída (31).

Una vez establecido el diagnóstico de encefalitis autoinmune, también se debe realizar un cribado tumoral, aunque los tumores subyacentes son menos frecuentes

en pacientes pediátricos que en adultos. Tumores específicos pueden estar asociados con encefalitis específicas, p. ej., encefalitis NMDA-R con cáncer de ovario. La identificación y el tratamiento adecuado del tumor subyacente, cuando corresponda, es de suma importancia (39). Las recaídas son menos comunes en los casos asociados con neoplasias, ya que los síntomas suelen mejorar notablemente después de la extirpación completa del tumor.

PRONÓSTICO: La mortalidad es poco frecuente cuando el tratamiento se administra de manera temprana y agresiva (39). El pronóstico a lo largo del tiempo se ha visto que depende mucho del diagnóstico oportuno, la terapia adecuada y la exéresis de la neoplasia asociada en caso de ser paraneoplásico. La recuperación ocurre progresivamente, y es en el orden inverso de aparición de los síntomas (31). En la mayoría de casos suele ser favorable el diagnóstico en la edad pediátrica, en un 85% de los pacientes logrando una recuperación completa, aunque esta puede ser lenta y prolongarse varios meses, mientras que el 15% restante puede experimentar recaídas (17). El pronóstico de estos pacientes así mismo se ha visto que está relacionado con el anticuerpo asociado, los anticuerpos de superficie celular tienen mejor pronóstico que anticuerpos intracelulares. En la revisión sistemática de Bradley et al, se reporta buen pronóstico en 72.6% de los pacientes con anti-NMDAR 83.7%, mientras que sólo 45.6% en pacientes con anticuerpos intracelulares (40).

La instauración temprana del tratamiento es crucial, con el fin de alcanzar una mayor recuperación del deterioro neurológico-conductual. Finke et al. (2012) hace hincapié que si demoramos en la administración del tratamiento podríamos causar un daño permanente en el hipocampo.

Las secuelas a largo plazo pueden incluir alteraciones motoras, sensoriales, cognitivas, conductuales o emocionales. Es esencial una evaluación individualizada antes de iniciar la rehabilitación. Se espera una recuperación lenta, de acuerdo a la gravedad del daño cerebral adquirido (DCA) y requiere la colaboración de múltiples especialidades, como neurología, psicología, psiquiatría fisioterapia y terapia ocupacional.

La terapia física para secuelas a nivel motor y sensorial, como el movimiento y postura. La terapia ocupacional busca retornar a las actividades de la vida diaria y de rutina, y la trabajadora social brinda apoyo y orientación para el paciente y familia. Para las alteraciones neuropsiquiátricas, se comprobó que la terapia cognitivo-conductual es la más efectiva.

El tratamiento neuropsicológico se considera como la piedra angular de la intervención a nivel del ámbito familiar. La anosognosia como consecuencia del DCA, causa el rechazo de ayuda y dificulta la rehabilitación, por lo que se considera un punto importante a trabajar. (Noreña de y Muñoz, 2017) (40).

3.2. REVISIÓN DE ANTECEDENTES DE INVESTIGACION

NACIONAL

Título: “Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: Reporte de caso”

Autor: Ana M. Álvarez Sanz, Lizeth Y. Cabanillas Burgos

Lugar y Fecha: Arequipa – 2019

Resumen: Se presenta el caso de un niño de 2 años y 8 meses con encefalopatía subaguda que comenzó con crisis epilépticas, seguidas de regresión neurológica y discinesias. El análisis del LCR confirmó el diagnóstico. La TEM cerebral mostró realce leptomeníngeo, y en la angioresonancia cerebral una asimetría en la distribución de las ramas de la arteria cerebral media, sin compromiso del parénquima cerebral. Se administró inicialmente corticosteroides y, al confirmar la presencia de anti-NMDAR, inicio inmunoglobulina intravenosa, con reacción adversa a esta. Luego, recibió plasmaféresis como tratamiento de segunda línea (41).

INTERNACIONALES

Título: “Revisión sistemática y síntesis cuantitativa de las secuelas psiquiátricas a largo plazo de la encefalitis autoinmune pediátrica.”

Autor: Linda Nguyen, Jennifer H. Yang, Sajan Goyal, Najin Iraní, Jennifer S. Graves

Lugar y fecha: EEUU – 2022

Resumen: Las secuelas neuropsiquiátricas a largo plazo de la encefalitis autoinmune (EA) siguen siendo poco estudiadas, en particular en la EA de inicio pediátrico. Nuestro objetivo fue sintetizar los datos publicados sobre los síntomas psiquiátricos persistentes en la EA de inicio pediátrico. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed, PyscINFO y Web of Science desde sus años de creación hasta el 23 de agosto de 2021, y se identificaron y analizaron 29 estudios. También realizamos una síntesis cuantitativa de los datos de pacientes disponibles de los 29 estudios combinados con una cohorte de EA por anti-NMDAR de nuestra

institución para examinar las asociaciones entre el curso del tratamiento agudo y el resultado psiquiátrico a largo plazo. En el seguimiento a largo plazo, el 52,4% de los casos con EA de inicio pediátrico tenían algún síntoma persistente y el 36,0% tenían al menos un síntoma psiquiátrico. Los datos agrupados encontraron que el 36,3% de los EA por anti-NMDAR de inicio pediátrico tenían síntomas psiquiátricos continuos. Mediante un análisis de regresión logística univariante, encontramos que el EEG inicial anormal, el uso de ciertas inmunoterapias y los deterioros cognitivos persistentes se asociaron con síntomas psiquiátricos continuos. Las limitaciones de la literatura existente incluían una escasez significativa de resultados medidos mediante métodos objetivos y consistentes. Las limitaciones de la revisión sistemática incluían la amplia variabilidad entre los estudios revisados, lo que hacía imposible un metanálisis y estaba fuera del alcance del artículo. Los problemas psiquiátricos y conductuales crónicos siguen presentes en un tercio de los niños meses o años después de la aparición de EA. Se necesitan estudios observacionales prospectivos a mayor escala con una batería de pruebas estandarizadas y consistentes para examinar el impacto de las características clínicas específicas y las inmunoterapias en los resultados de salud mental a largo plazo (42).

Título: “Evaluación de los resultados psicosociales a largo plazo en la encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA”

Autor: Raia A. Blum, Amanda R. Tomlinson, Nathalie Jetté, Churl-Su Kwon, Ava Easton, Anusha K. Yeshokumar

Lugar: EEUU- 2020

Resumen: El propósito de este estudio fue evaluar los resultados psicosociales a largo plazo de la encefalitis por anti-NMDAR. Se invitó a los adolescentes y adultos con autoinforme de EA por anti-NMDAR completar una encuesta en línea distribuida por las organizaciones de pacientes pertinentes. Se recopiló información demográfica y clínica, incluidos los diagnósticos dados inicialmente para los síntomas de anti-NMDAR y la atención poshospitalaria recibida. Se administró la forma corta de impacto psicosocial de la enfermedad (PSII negativo) del Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (PROMIS) para evaluar el resultado psicosocial de los anti-NMDAR. Se evaluaron las asociaciones entre los factores clínicos y los resultados psicosociales. Participaron sesenta y un individuos con anti-NMDAR de 15 años o más. La edad media fue de 33,7 años

(desviación estándar [DE]: 12,8), y los participantes fueron predominantemente mujeres (90,2%, n = 55). La puntuación T media en el PSII negativo de PROMIS fue de 60,7, > 1 DE más alta (peor función psicosocial) que la de la muestra normalizada proporcionada enriquecida para enfermedad crónica (50, DE: 10). El diagnóstico erróneo inicial de síntomas anti-NMDAR se asoció con menores probabilidades (odds ratio [OR]: 0,11, $p < 0,05$), y el seguimiento con un psiquiatra después de la hospitalización con mayores probabilidades (OR: 8,46, $p < 0,05$), de volver al trabajo/escuela después de la enfermedad. La edad más joven de inicio de los síntomas y la presencia de problemas neuropsiquiátricos en curso fueron predictivos de peores puntuaciones del PSII negativo ($p < 0,05$). Las personas con anti-NMDAR presentan malos resultados psicosociales, pero no existen estándares actuales para la evaluación o el manejo a largo plazo de dichos síntomas en esta población. Estos hallazgos resaltan la necesidad de utilizar medidas de resultados más integrales que incluyan la evaluación de la función psicosocial y la importancia de desarrollar intervenciones que aborden este dominio para las personas con anti-NMDAR (43).

Título: “Tratamiento y factores pronósticos para el resultado a largo plazo en pacientes con encefalitis anti-receptor NMDA: un estudio de cohorte observacional”

Autor: Maarten J Titulador MD, Lindsey McCracken, Dr. Iñigo Gabilondo, Dra. Thaís Armangué, Dra. Carol Glaser, Takahiro Iizuka

Lugar: EEUU y España- 2013

Resumen: La encefalitis por anti-NMDAR es un trastorno autoinmunitario en el que no se han definido el uso de inmunoterapia ni los resultados a largo plazo. Nuestro objetivo fue evaluar la presentación de la enfermedad, el espectro de síntomas, las inmunoterapias utilizadas, el momento de la mejoría y los resultados a largo plazo. En este estudio observacional multiinstitucional, probamos la presencia de anticuerpos NMDAR en muestras de suero o LCR de pacientes con encefalitis entre el 1 de enero de 2007 y el 1 de enero de 2012. Todos los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos NMDAR fueron incluidos en el estudio; los pacientes fueron evaluados al inicio de los síntomas y en los meses 4, 8, 12, 18 y 24, mediante el uso de la escala de Rankin modificada (mRS). El tratamiento de primera línea incluyó (corticoide, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis), inmunoterapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida) y, en casos asociados con neoplasias, extirpación del tumor.

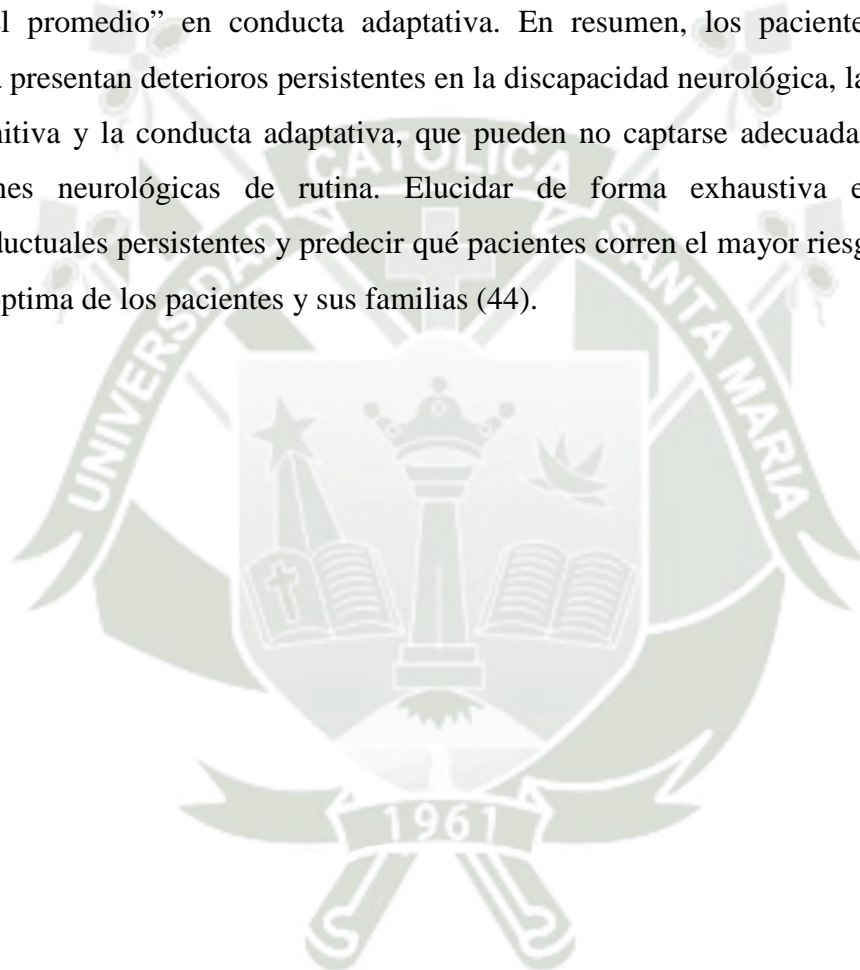
Los predictores del resultado se determinaron en las Universidades de Pensilvania (PA, EE. UU.) y Barcelona (España) mediante el uso de un modelo mixto lineal generalizado con distribución binaria. Inscribimos a 577 pacientes (mediana de edad 21 años, rango 8 meses a 85 años), 211 de los cuales eran niños (<18 años). Los efectos del tratamiento y el resultado fueron evaluables en 501 (mediana de seguimiento 24 meses, rango 4-186): 472 (94%) se sometieron a inmunoterapia de primera línea o extirpación del tumor, lo que resultó en una mejoría dentro de las 4 semanas en 251 (53%). De los 221 pacientes que no mejoraron con el tratamiento de primera línea, 125 (57%) recibieron inmunoterapia de segunda línea, lo que resultó en mejores resultados (mRS 0-2) en comparación con aquellos que no recibieron este tratamiento (odds ratio [OR] 2,69, IC 1,24-5,80; $p = 0,012$). Durante los primeros 24 meses, 394 de 501 pacientes lograron un buen resultado (mRS 0-2; mediana de 6 meses, RIQ 2-12), y 30 pacientes fallecieron. A los 24 meses de seguimiento, 203 (81%) de 252 pacientes mostraron un buen resultado. Los resultados continuaron mejorando hasta 18 meses después del inicio de los síntomas. Los predictores de un buen resultado fueron el tratamiento temprano (0,62, 0,50-0,76; $p < 0,0001$) y la no admisión a una unidad de cuidados intensivos (0,12, 0,06-0,22; $p < 0,0001$). 45 pacientes tuvieron una o múltiples recaídas (lo que representa un riesgo del 12% dentro de los 2 años); 46 (67%) de 69 recaídas fueron menos graves que los episodios iniciales ($p < 0,0001$). En 177 niños, los predictores de un buen resultado y la magnitud del efecto de la inmunoterapia de segunda línea fueron similares a los de toda la cohorte. La mayoría de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR responden a la inmunoterapia. La inmunoterapia de segunda línea suele ser eficaz cuando los tratamientos de primera línea fracasan. En esta cohorte, la recuperación de algunos pacientes tardó hasta 18 meses (39).

Título: “Resultados neuroconductuales en la encefalitis autoinmune”

Autor: Anusha K. Yeshokumar, Eliza Gordon-Lipkin, Ana Arenivas, Jesse Cohen Lugar: EEUU – 2017

Resumen: Este estudio evalúa la función neuroconductual a largo plazo en pacientes con encefalitis autoinmune (EA) diagnosticada clínicamente de diversas etiologías a través de una revisión retrospectiva de historias clínicas y una entrevista telefónica estructurada transversal. De 77 pacientes que cumplieron con los criterios de diagnóstico clínico para EA durante un período de diez años, 39/77 (51%) pacientes tenían anticuerpos asociados a EA conocidos y 38/77 (49%) no tenían anticuerpos detectados. 9/77 (12%) murieron y 26/77 (34%) tuvieron

una puntuación de discapacidad neurológica "mala" (mRS 3-5) en el último seguimiento documentado. 44 participantes se inscribieron en la entrevista telefónica, de los cuales 38/44 (86%) respaldaron dificultades continuas con fatiga, labilidad emocional, memoria a corto plazo y/o concentración. En la evaluación estandarizada de la conducta adaptativa (ABAS-3), 23/44 (52%) obtuvieron una puntuación "por debajo del promedio" (compuesto adaptativo general: media 86,95, desviación estándar 18,45). De los participantes con un resultado "bueno" de discapacidad neurológica (mRS 0-2), 12/30 (40%) obtuvieron una puntuación "por debajo del promedio" en conducta adaptativa. En resumen, los pacientes con EA con frecuencia presentan deterioros persistentes en la discapacidad neurológica, la sintomatología neurocognitiva y la conducta adaptativa, que pueden no captarse adecuadamente mediante evaluaciones neurológicas de rutina. Elucidar de forma exhaustiva estos deterioros neuroconductuales persistentes y predecir qué pacientes corren el mayor riesgo permitirá una atención óptima de los pacientes y sus familias (44).



CAPITULO II: PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

- 1.1. **Técnicas:** En el presente estudio se realizará en primera instancia una recolección de datos sobre curso agudo de la enfermedad en base a las historias clínicas y posteriormente se realizará una evaluación a nivel clínico y neuropsicológico después de 5 años, del cuadro de encefalitis autoinmune.
- 1.2. **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal, según Torales & Barrios.
- 1.3. **Instrumentos:** Se hará uso de una ficha de recolección de datos (ver Anexo 1), elaborada de acuerdo con las variables de estudio. Dado que se utiliza únicamente para la recolección de información, no requiere validación adicional. A partir de los datos obtenidos de la evaluación neuropsicológica, se procederá a extraer la información del Cuestionario de Evolución Post Encefalitis Autoinmune (ver Anexo 2).

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

- 2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se llevará a cabo en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud en la ciudad de Arequipa.
- 2.2. **Ubicación temporal:** Este trabajo de investigación se desarrollará basado en un seguimiento actual de la evolución clínica y neuropsicológica de pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune, durante el período del 1 de julio de 2024 al 23 de agosto de 2024.
- 2.3. **Unidades de estudio ámbito y población:** Pacientes y sus historias clínicas con diagnóstico de encefalitis autoinmune que fueron hospitalizados en el Servicio de Pediatría del HNCASE durante el período 2014-2019.
- 2.4. **Universo:** Todos los pacientes y sus historias clínicas con diagnóstico de encefalitis autoinmune que fueron hospitalizados en el Servicio de Pediatría del HNCASE durante el período de estudio.
- 2.5. **Muestra:** No se calculó el tamaño muestral, el universo considerado son todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, será una muestra por conveniencia.
- 2.6. **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune

- Pacientes de 0 a 14 años 29 días al momento de diagnóstico y que tenga más de 5 años de evolución del diagnóstico de enfermedad.
- Consentimiento de los padres de formar parte del estudio. (Anexo 3).

2.7. Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que no se confirmó la presencia de anticuerpos contra el NMDAR en LCR.
- Historias clínicas incompletas.
- Pacientes que no se logran localizar y/o ubicar.



2.8. Operacionalización de variables

VARIABLE	INDICADOR	VALORES	TIPO
Epidemiología	Edad	Años	Ordinal
	Sexo	Masculino Femenino	Ordinal
Síntomas Psiquiátricos		Si/No	Ordinal
Convulsiones) Sin convulsiones y sin medicamentos antiepilépticos.) Sin convulsiones y tomando medicamentos antiepilépticos.) Sí, ha tenido convulsiones.) Sí, convulsiones la mayoría de los días.	Nominal
Movimientos Anormales no epilépticos		Si/No	Ordinal
Otros Síntomas		Si/No	Ordinal
AUTONOMIA	INDICADOR	VALORES	TIPO
Alimentación) Lo mismo que otros niños/adultos de esta edad.) Ocasionalmente necesita ayuda) Siempre se necesita más ayuda	Nominal
Vestirse) Si) Ocasionalmente necesita más ayuda) Siempre necesita más ayuda que otros niños/adultos de la misma edad.	Nominal
FUNCIONES COGNITIVAS	INDICADOR	VALORES	TIPO
Lenguaje) Lo mismo que otros niños/adultos de esta edad.) Cambiado o reducido) No habla ni se comunica	Nominal
Rendimiento Escolar) Ahora volvemos a la normalidad en la escuela o el trabajo.) No hacerlo bien o no rendir tan bien en el mismo trabajo) Abandonó un grado escolar; Pasó a un trabajo menos exigente; Ya no asiste a la escuela ni al trabajo.	Nominal
PERCEPCION	INDICADOR	VALORES	TIPO
Percepción Táctil) Normal) Reducido) No sensibilidad	Nominal
Percepción auditiva) Normal) Reducido en uno o ambos oídos) No puedo escuchar nada	Nominal

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización: Se gestionará la autorización del Director del HNCASE para la realización del trabajo de investigación. Tras coordinar con las autoridades correspondientes y obtener su autorización, así como el consentimiento de los padres, se procederá con el estudio. En primer lugar, se aplicará la Ficha de Recolección de datos (anexo 1) a los pacientes del área de hospitalización del Servicio de Pediatría, que hayan tenido el diagnóstico de encefalitis autoinmune, en el periodo 2014-2019, evaluados por el neurólogo pediatra, en base al registro del sistema de EsSalud, tal recolección y llenado de ficha, será tomada por mi persona. En segundo lugar, se procederá con el seguimiento de la evolución clínica y neuropsicológica. Primero, se contactará a los padres por vía telefónica y, una vez obtenido su consentimiento, se les citará en el consultorio de Neurología Pediátrica para una evaluación clínica. Posteriormente, se programará una cita en el consultorio de Psicología para la evaluación neuropsicológica. Ambos especialistas emitirán un informe del cual se recolectarán datos sobre la evolución de cada paciente, lo que permitirá completar el cuestionario de evolución post encefalitis autoinmune (ver Anexo 2). Finalmente, los datos obtenidos se ingresarán en una base de datos para analizar la información pertinente.

3.2. Recursos

-) Humanos: Investigador, tutor y psicólogo.
-) Materiales: laptop HP pavilion, impresora EPSON, papel bond, lapiceros, útiles de escritorio.
-) Financieros: Autofinanciado.
-) Institucionales: Consultorio de Neurología Pediátrica del HNCASE.

3.3. Criterios para manejo de resultados

3.3.1. A nivel de recolección:

La recopilación de datos se llevará a cabo desde el 1 de julio hasta el 23 de agosto de 2024, enfocándose en los pacientes que fueron hospitalizados en el Servicio de Pediatría del HNCASE durante el período de 2014 a 2019. Se emplearán dos formularios para la toma de datos, de acuerdo a las variables propuestas conforme los objetivos planteados.

3.3.2. A nivel de sistematización

Los datos recopilados serán procesados en el programa de Microsoft Office Excel 2019.

3.3.3. A nivel de estudio de datos:

Después de la toma de datos a través de los formularios, se procederá a ingresar la información obtenida en el programa Excel. Con la posterior obtención de datos estadísticos y presentación de resultados en cuadros y gráficos correspondientes.



CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	JUNIO 2024				JULIO 2024				AGOSTO 2024				SEPTIEMBRE 2024			
	Semanas				Semanas				Semanas				Semanas			
	1	2	3	4												
Elaboración de Proyecto	X	X	X	X												
Recopilación de Datos					X	X	X	X	X	X	X					
Organización de resultados												X	X			
Redacción del Informe Final													X	X	X	

REFERENCIAS:

1. Suárez Martínez JM, Soto Zurita C, Aparicio Vera LA, Florentín C, Medina Barrios J, Vázquez J, et al. Autoimmune encephalitis due to antibodies against N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor: Case series in children. *Rev paraguaya Reumatol*. 2022 junio 30. [citado 19 de julio de 2024];8(1):21-6. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S241343412022000100021&script=sci_arttext
2. Vences MA, Saquisela VV, Barreto-Acevedo E, Zúñiga M. Encefalitis anti NMDAR: Reporte de caso con seguimiento a largo plazo. *Rev Neuro-Psiquiatr*. 2020 Jul 15. [citado 19 de julio de 2024];83(2):110-5. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972020000200110#:~:text=Per%C3%BA.,frecuente%20y%20de%20mejor%20caracterizaci%C3%B3n
3. Mooneyham GC, Ferrafiat V, Stolte E, Fuchs DC, Cohen D. Developing Consensus in the Assessment and Treatment Pathways for Autoimmune Encephalitis in Child and Adolescent Psychiatry. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 Mar 29. [citado 19 de julio de 2024];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039450/>
4. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Research* [Internet]. 2020 Jan 29. [citado 19 de julio de 2024];9:60. Available from: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.20634.1>
5. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Nov. [citado 19 de julio de 2024];18(11):1045-57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
6. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016. [citado 19 de julio de 2024];15(4):391-404. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(15\)00401-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(15)00401-9/abstract)
7. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* [Internet].

- 2012 Jan 26. [citado 19 de julio de 2024];54(7):899-904. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297648/>
8. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016 jul. [citado 19 de julio de 2024]; 60:13-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004>
 9. Medicina -Suplemento I; AENIV, Medicina. Encefalitis autoinmunes. Un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad. 2018. [citado 19 de julio de 2024];78:88-93. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/s2/88-93-S.II-16-Caparo%CC%81Oblitas-Neurologi%CC%81a-E.pdf>
 10. Leypoldt F, Wandinger KP, Bien CG, Dalmau J. Autoimmune encephalitis. *Eur Neurol Rev* [Internet]. 2012. [citado 19 de julio de 2024];8(1):31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910513/>
 11. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Anticuerpos y trastornos autoinmunes neuronales del sistema nervioso central. *J Neurol* [Internet]. 2010. [citado 19 de julio de 2024];257:509-17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5431-9>
 12. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016 jul. [citado 20 de julio de 2024]; 60:13-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004>
 13. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* [Internet]. 2007 Jan. [citado 20 de julio de 2024];61(1):25-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430743/>
 14. Arellano Barahona S, Estrella Cahueñas B. Encefalitis autoinmune en pediatría: una revisión sistemática sobre presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. *CAMBios-HECAM* [Internet]. 6dic.2023. [citado 19jul.2024];22(2): e842. Available from: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/842>
 15. Guasp Verdaguer M, Ariño H, Dalmau Obrador J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol* [Internet]. 2018. [citado 20 de julio de 2024];66(S02):1. Available from: <https://doi.org/10.33588/rn.66S02.2018168>
 16. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann*

- Neurol [Internet]. 2018 Jan. [citado 20 de julio de 2024];83(1):166-77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011827/>
17. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. Journal of Pediatric Neurosciences [Internet]. 2017. [citado 20 de julio de 2024];12(2):130–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588635/>
 18. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurosci [Internet]. 2010 Apr 28. [citado 20 de julio de 2024];30(17):5866-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868315/>
 19. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ann Neurol [Internet]. 2014 Jun 27. [citado 20 de julio de 2024];76(1):108-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296347/>
 20. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. Ropper AH, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Mar. [citado 20 de julio de 2024];378(9):840–51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1708712>
 21. Hacoheh Y, Wright S, Waters P, et al. Encefalopatías autoinmunes pediátricas: características clínicas, investigaciones de laboratorio y resultados en pacientes con o sin anticuerpos contra auto antígenos conocidos del sistema nervioso central. J Neurol Neurosurg Psiquiatría 2013 84:748–755.
 22. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. J Pediatr [Internet]. 2013 Apr. [citado 21 de julio de 2024];162(4):850-856.e2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582718/>
 23. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol [Internet]. 2013 Feb. [citado 21 de julio de 2024];12(2):157-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563251/>
 24. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-Methyl-D-

- aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 Jul. [citado 21 de julio de 2024];66(1):11-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826225/>
25. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico definen una forma de encefalitis límbica. *Ann Neurol*. 2010; 67:470-8.
26. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernandez E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies. *Neurology* [Internet]. 2018 Apr 27. [citado 21 de julio de 2024];90(22): e1964–72. Available from: <https://n.neurology.org/content/90/22/e1964>
27. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* [Internet]. 2012 Nov. [citado 21 de julio de 2024];135(11):3453–68. Available from: <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/antibodies-to-surface-dopamine-2-receptor-in-autoimmune-movement->
28. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangué T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* [Internet]. 2017 Feb 15. [citado 21 de julio de 2024];88(11):1012-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384834/>
29. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(1):67-76.
30. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* [Internet]. 2014 Aug 1. [citado 21 de julio de 2024];137(8):2178-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107739/>
31. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Jan. [citado 22 de julio de 2024];10(1):63-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158385/>
32. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA*

- Neurol [Internet]. 2013 Sep 1. [citado 22 de julio de 2024];70(9):1133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809325/>
33. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. J Pediatr [Internet]. 2013 Apr. [citado 22 de julio de 2024];162(4):850-856.e2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582718/>
34. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol [Internet]. 2014 Feb. [citado 22 de julio de 2024];13(2):167-77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006368/>
35. Newman MP, Blum S, Wong RCW, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. Intern Med J [Internet]. 2016 Feb. [citado 22 de julio de 2024];46(2):148-57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.12974>
36. García-Beristáin JC, Barragán-Pérez E, Choperena-Rodríguez R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2017 jul. [citado 22 de julio de 2024];38(4):274-9. Available from: <https://actapediatrica.org.mx/article/encefalitis-autoinmune-en-pediatria/>
37. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric autoimmune encephalitis. J Pediatr Neurosci [Internet]. 2017. [citado 22 de julio de 2024];12(2):130-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588635/>
38. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. Neuro Oncol [Internet]. 2014 Mar 16. [citado 22 de julio de 2024];16(6):771-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022229/>
39. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol [Internet]. 2013 Feb. [citado 22 de julio de 2024];12(2):157-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563251/>
40. De María Ibarbia AI, Turón Viñas M. Evaluación e intervención neuropsicológica en un

caso de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) [Internet]. Trabajo Final de Máster de Neuropsicología; 2020 jun. [cited 2024 Jul 29]. Available from:

<https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/104306/6/ademariaTFM0619memoria.pdf>

41. Álvarez Sanz AM, Cabanillas Burgos LY. Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: Reporte de caso. Revista Médica Basadrina [Internet]. 19 de junio de 2019. [citado 29 de julio de 2024];13(1):45-49. Disponible en: <https://doi.org/10.33326/26176068.2019.1.775>
42. Linda Nguyen, Jennifer H. Yang, Sajan Goyal, Najin iraní, Jennifer S. Graves. Revisión sistemática y síntesis cuantitativa de las secuelas psiquiátricas a largo plazo de la encefalitis autoinmune pediátrica. 2022: 1-2.
43. Blum RA, Tomlinson AR, Jetté N, Kwon CS, Easton A, Yeshokumar AK. Assessment of long-term psychosocial outcomes in anti-NMDA receptor encephalitis. Epilepsy Behav [Internet]. 2020 Jul. [citado 22 de julio de 2024]; 108:107088. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107088>
44. Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Arenivas A, Cohen J, Venkatesan A, Saylor D, et al. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. J Neuroimmunol [Internet]. 2017 nov. [citado 22 de julio de 2024]; 312:8-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.08.010>

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ENCEFALITIS AUTOINMUNE

NOMBRE Y APELLIDOS (SOLO INICIALES):

SEXO: HCL: EDAD:

FECHA DE NACIMIENTO:

INFORMACIÓN CLÍNICA:

1. SÍNTOMAS PRODRÓMICOS (fiebre, cefalea, diarrea, otros):

	SI	NO	DESCRIPCIÓN (Inicio, Duración)
Fiebre			
Cefalea			
Diarrea			
Otros			

2. EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS:

a. Conducta/Cognición

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Desorientación			
Memoria de Trabajo (reciente)			
Labilidad emocional			
Trastorno del sueño			

b. Síntomas psiquiátricos:

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Datos paranoides			
Alucinaciones			
Ilusiones			

Hipersexualidad			
-----------------	--	--	--

c. **Lenguaje:**

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Trastorno de comprensión			
Ecolalia			
Bradilalia/Mutismo			

d. **Crisis epilépticas:**

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Generalizada			
Focal			
Status			

e. **Movimientos Anormales:**

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Ataxia			
Rigidez			
Distonias			

f. **Síntomas autonómicos:**

	SI	NO	DESCRIPCIÓN
Desregulación térmica			
Inestabilidad de la PA			
Hipoventilación			
Arritmias			

2. EXÁMENES AUXILIARES

	FEC HA	DESCRIPCIÓN
TEM CEREBRAL		
RNM CEREBRAL		
ECG		
ANTICUERPOS LCR		
ANTICUERPOS SANGRE		



ANEXO 2

Por J. Dalmau (38).

CUESTIONARIO SOBRE EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO.

1. ¿El habla o la comunicación del paciente?

- a) Lo mismo que otros niños/adultos de esta edad.
- b) Cambiado o reducido
- c) No hablar ni comunicarse

2. La alimentación del paciente es

- a) Lo mismo que otros niños/adultos de esta edad.
- b) Ocasionalmente necesita ayuda
- c) Siempre se necesita más ayuda

3. ¿Puede este paciente quedarse solo ahora?

- a) Si
- b) Sí, brevemente en un entorno familiar.
- c) No

4. En comparación con otros niños/adultos de esta edad, ¿los cuidadores consideran que el comportamiento del paciente está alterado?

- a) No, completamente normal.
- b) Se enoja fácilmente
- c) Otros problemas de conducta
- d) Gravemente anormal

5. ¿Puede este paciente reconocer a sus familiares, aparte de su cuidador principal?

- a) Si
- b) Alguno
- c) Ninguno

6. En la escuela o en el trabajo, ¿el paciente está...

- a) Ahora volvemos a la normalidad en la escuela o el trabajo.
- b) No hacerlo bien o no rendir tan bien en el mismo trabajo
- c) Abandonó un grado escolar; Pasó a un trabajo menos exigente; Ya no asiste a la escuela ni

al trabajo.

7. ¿El paciente ha tenido alguna convulsión en los últimos 2 meses?

- a) No tiene convulsiones y no toma medicamentos antiepilépticos.
- b) Sin convulsiones y tomando medicamentos antiepilépticos.
- c) Sí, ha tenido convulsiones.
- d) Sí, convulsiones la mayoría de los días.

8. ¿Puede el paciente vestirse solo?

- a) Si
- b) Ocasionalmente necesita más ayuda
- c) Siempre necesita más ayuda que otros niños/adultos de la misma edad.

9. ¿Hay continencia urinaria y fecal?

- a) Lo mismo que otros niños/adultos de la misma edad.
- b) Ocasionalmente necesita más ayuda o en ocasiones es incontinente.
- c) Necesita más ayuda o tiene incontinencia intestinal o de vejiga.

10. ¿Cree el padre que la audición de este paciente es...

- a) Normal
- b) Reducido en uno o ambos oídos
- c) No puedo escuchar nada

11. ¿Puede este paciente sentarse?

- a) Sí, de forma independiente (sentarse y permanecer sentado)
- b) Necesita ayuda
- c) De nada

12. ¿Puede el paciente pasar de estar sentado a estar de pie?

- a) Sí, independientemente
- b) Necesita ayuda
- c) De nada

13. Observe a este paciente caminando 5 metros por la habitación. El paciente camina

- a) Normalmente
- b) De forma anormal, pero de forma independiente, con o sin muletas/bastón

c) No puedo caminar

14. Coloque ambas manos sobre su cabeza y pídale al paciente que lo imite. El paciente lo hace

a) Muy rápido

b) Normal ambas manos

c) Anormalidad en una o ambas manos

d) Incapaz de una o ambas manos

15. ¿Puede el paciente recoger una bola de papel del tamaño de un guisante o una moneda pequeña?

a) Agarre de pinza normal con ambas manos

b) Incapaz de una mano

c) Anormalidad en una o ambas manos

d) Incapaz de ambas manos

Si es posible, resuma todas las inmunoterapias que recibió el paciente.

a) N / A

b) Sin inmunoterapia

c) Esteroides

d) Plasmaféresis/intercambio de plasma

e) Rituximab

f) Ciclofosfamida

g) Otras inmunoterapias

¿El paciente tenía/tiene algún tumor o enfermedad maligna?

a) No

b) Si

c) N/A

¿Hubo alguna recaída de encefalitis anti-NMDAR?

a) 0

b) 1

c) ≥ 2

d) N/A

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Señor padre/ madre del menor, se invita a la participación de su hijo(a) del proyecto de investigación “EVOLUCION DE PACIENTES CON ENCEFALITIS AUNTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR N- METIL D-ASPARTATO (NMDAR) EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO DESPUES DE 5 AÑOS”.
2. El presente proyecto de investigación, tiene la finalidad de describir la evolución clínica y neuropsicológica de pacientes con encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor N- Metil D-Aspartato (NMDAR) en el servicio de Pediatría del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo después de 5 años.
3. Los datos brindados, serán llenados en una ficha de recolección de datos, manteniéndose en reserva la identidad de su menor hijo ya que en el informe final no consigna datos de identidad personal.
4. No existe riesgo alguno para su hijo(a) que participa en el presente estudio.

Yo.....identificado con DNI como representante Padre/Madre del menor.....

Declaro haber leído y comprendido el objeto de la investigación y autorizo la participación de mi hijo en dicho estudio.

Padre/Madre:.....

Fecha _____