

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Humana



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS 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 ENERO 2020 A ENERO 2025”**

Trabajo Académico presentado por la Médica Cirujana

Ramírez Vásquez, Vania Lepzebelin

para optar el Título de Segunda Especialidad en:

Pediatría

Asesor: Mg. Lazo Rivera, Edwin

AREQUIPA – PERÚ

2019

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS 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 ENERO 2020 – ENERO 2025", presentado por el(la) Residente:

M.C. VANIA LEPZEBELIN RAMÍREZ VÁSQUEZ

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en PEDIATRÍA.

De acuerdo a Decreto No. 037-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

Aprobado por Decano (CB)

OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019 05 24

Dr. JAVIER GUTIÉRREZ MORALES

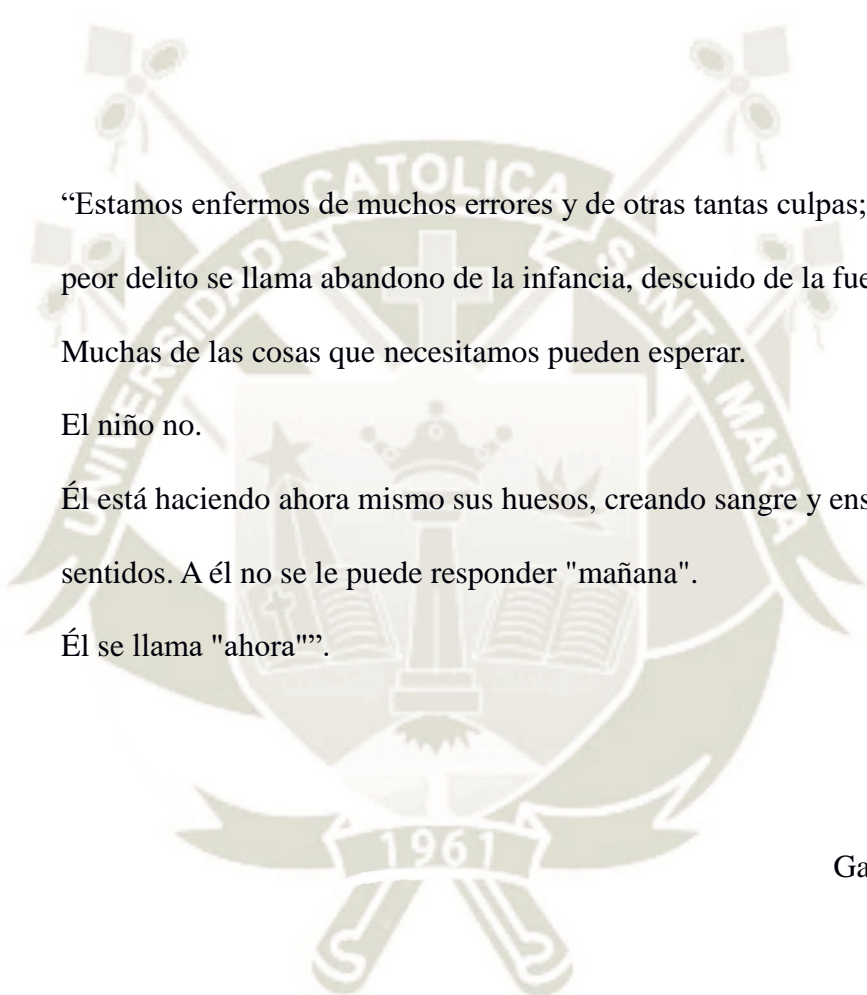
Dr. Javier Gutiérrez Morales
MEDICO PEDIATRA
C.M.P 20314 R.N.E. 9103

DEDICATORIA



A MI FAMILIA

EPÍGRAFE



“Estamos enfermos de muchos errores y de otras tantas culpas; pero nuestro peor delito se llama abandono de la infancia, descuido de la fuente de la vida. Muchas de las cosas que necesitamos pueden esperar. El niño no. Él está haciendo ahora mismo sus huesos, creando sangre y ensayando sus sentidos. A él no se le puede responder "mañana". Él se llama "ahora"”.

Gabriela Mistral

RESUMEN

La Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) es una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa que en las últimas décadas ha ido incrementándose en la población pediátrica. Es necesario el desarrollo de trabajos de investigación que nos permitan conocer la situación actual de esta enfermedad y ver nuestra realidad nacional. El objetivo es describir la frecuencia, características clínico epidemiológicas de pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos NMDAR. Para ello se realizara un estudio prospectivo, en donde se hará seguimiento a los pacientes con diagnostico probable de encefalitis autoinmune hasta la confirmación de la presencia de anticuerpos contra el NMDAR en líquido cefalorraquídeo, este trabajo se realizara en el Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo de la ciudad de Arequipa y se pretende realizar desde el 1 de enero del 2020 hasta el 1 enero del 2025. Esperando ver la frecuencia, describir las características clínicas en la evolución de la enfermedad y su epidemiologia, a fin de lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento temprano para así mejorar en gran medida el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis autoinmune, ácido N-metil-D-aspartico, Pediatría.

ABSTRACT

Autoimmune Encephalitis by Antibodies against the N-methyl D-aspartate Receptor (NMDAR) is one of the most common causes of non-infectious encephalitis that has been increasing in the pediatric population in recent decades. It is necessary to develop research papers that allow us to know the current situation of this disease and see our national reality. The objective is to describe the frequency, clinical epidemiological characteristics of patients with Autoimmune Encephalitis by NMDAR Antibodies. For this, a prospective study will be carried out, where patients with a probable diagnosis of autoimmune encephalitis will be monitored until confirmation of the presence of NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid, this work will be carried out at the Carlos Alberto Seguín Escobedo Hospital of the Arequipa city and it is intended to be carried out from January 1, 2020 until January 1, 2025. Hoping to see the frequency, describe the clinical characteristics in the evolution of the disease and its epidemiology, in order to achieve a timely diagnosis and early treatment to greatly improve the prognosis of these patients and their quality of life.

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

INTRODUCCIÓN

La Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) es una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa que en las últimas décadas ha ido incrementándose, aunque la incidencia exacta no se conoce, parece ser una de las más frecuentes que se describe en la población pediátrica. Mientras realice mi Residentado en el servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo tuve la oportunidad de conocer y dar seguimiento a algunos pacientes, observando el gran impacto que se da no solo en el ámbito familiar sino también en el de los profesionales de la salud, siendo este el motivo por el que se propone el siguiente trabajo para que nos brinde un mayor conocimiento de esta enfermedad, ya que se presenta con un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos siendo un verdadero desafío diagnóstico.

Los médicos pediatras deben conocer las características clínicas, el examen físico que son de extrema importancia, así como los diferentes métodos de evaluación de laboratorio e imágenes disponibles y la interpretación adecuada de los resultados, ya que con un diagnóstico oportuno y tratamiento temprano mejorara en gran medida el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida.

INDICE

RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
INTRODUCCIÓN	vii
I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	1
2. MARCO CONCEPTUAL	5
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	12
4. OBJETIVOS	15
II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL:	16
1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	16
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN:.....	16
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:.....	18
III. CRONOGRAMA	20
IV. BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXO 1.....	25
ANEXO 2.....	28

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Enunciado del problema:

Describir las características clínico epidemiológicas de pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en el Servicio de Pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo entre Enero del 2020 a Enero del 2025.

1.2 Descripción del problema:

a. Área del Conocimiento:

- General : Ciencias de la Salud
- Específica : Medicina Humana
- Especialidad : Pediatría
- Subespecialidad: Neurología Pediátrica
- Línea : Encefalitis Autoinmune.

b. Operacionalización de variables:

VARIABLE	INDICADOR	VALORES	TIPO
Epidemiología	Edad	3 - 5 años 6 - 12 años 13 - 18 años	Numérico Discreta
	Sexo	Masculino Femenino	Categorico Nominal
Síntomas prodrómicos	Fiebre	Si/No	Nominal
	Cefalea	Si/No	Nominal
	Diarrea	Si/No	Nominal
Conducta/ Cognición	Desorientación	Si/No	Nominal
	Memoria de Trabajo (reciente)	Si/No	Nominal
	Labilidad emocional	Si/No	Nominal
	Trastorno del sueño	Si/No	Nominal
Síntomas psiquiátricos	Datos paranoides	Si/No	Nominal
	Alucinaciones	Si/No	Nominal
	Ilusiones	Si/No	Nominal
	Hipersexualidad	Si/No	Nominal
Lenguaje	Trastorno de comprensión	Si/No	Nominal
	Ecolalia	Si/No	Nominal
	Bradilalia/Mutismo	Si/No	Nominal
Crisis epilépticas	Generalizada	Si/No	Nominal
	Focal	Si/No	Nominal
	Status	Si/No	Nominal
Movimientos Anormales	Ataxia	Si/No	Nominal
	Rigidez	Si/No	Nominal
	Distonias	Si/No	Nominal
Síntomas autonómicos	Disregulación térmica	Si/No	Nominal
	Inestabilidad de la PA	Si/No	Nominal
	Hipoventilación	Si/No	Nominal
	Arritmias	Si/No	Nominal
Laboratorial	Anticuerpos NMDAR en LCR	Si/No	Nominal
Imagenológico	RNM CEREBRAL	Normal/Anormal	Nominal
	EEG	Normal/Anormal	Nominal

c. Interrogantes Básicas:

- ¿Cuáles es la frecuencia de los pacientes diagnosticados con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos NMDAR en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, entre Enero del 2020 a Enero del 2025?
- ¿Cuáles son las características epidemiológicas de pacientes diagnosticados con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos NMDAR en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, entre Enero del 2020 a Enero del 2025?
- ¿Cuáles son las características clínicas de pacientes diagnosticados con Encefalitis Autoinmune por anticuerpos NMDAR en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, entre Enero del 2020 a Agosto del 2025?

d. Tipo de Investigación: Se trata de un estudio observacional, prospectivo y longitudinal.

1.3 Justificación del problema

La Encefalitis Autoinmune por anticuerpos NMDAR, es una patología de descripción reciente, que se presenta en personas de todas las edades afectando predominantemente a niños y adultos jóvenes, en nuestro medio no contamos con estudios epidemiológicos en la población pediátrica.

Es una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa que ha ido incrementando en los últimos años, aunque no tenemos una incidencia exacta, dado que hay pocos casos reportados se hace necesaria la realización de este estudio, debido a que nos permitiría conocer la situación actual de esta enfermedad y ver nuestra realidad nacional, además que servirá como punto de comparación con estudios ya existentes respecto al tema y con

nuevos estudios que se realicen en el futuro, permitiendo a su vez comparar los hallazgos encontrados con otros trabajos a nivel nacional e internacional, lo que se une a su relevancia práctica permitiéndonos conocer cuáles son las características de nuestra población que esta propensa a sufrirlas y conocer a su vez cual es la evolución de la población pediátrica con esta patología, tiene relevancia social, dada la larga evolución clínica de esta enfermedad que muchas veces requiere una estancia hospitalaria prolongada, seguidos de meses de rehabilitación física y conductual, las familias atraviesan por un “*shock emocional*”, el momento donde realmente no entienden lo qué sucede y cuáles son las consecuencias de la enfermedad, requiriendo un manejo multidisciplinario. El estudio es factible de realizar por tratarse de un diseño prospectivo en el que se realizara un seguimiento de la evolución clínica de los pacientes con sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune hasta la confirmación de la presencia de anticuerpos contra el NMDAR en líquido cefalorraquídeo, fichas que serán llenadas de manera protocolizada. Además de satisfacer mi motivación personal, lograremos una importante contribución académica ya que con un diagnóstico oportuno y tratamiento temprano mejoraría en gran medida el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida.

2. MARCO CONCEPTUAL

INTRODUCCIÓN:

El término “encefalitis” hace referencia a un conjunto de trastornos inflamatorios del encéfalo de diversa etiología y con un diagnóstico diferencial complejo⁽¹⁾, puede ocurrir como resultado de una infección primaria del sistema nervioso central (SNC) o por un proceso autoinmune desencadenado por una infección, vacuna o neoplasia oculta.⁽²⁾ Las encefalitis mediadas por anticuerpos constituyen un grupo de enfermedades cerebrales inflamatorias que se caracterizan por síntomas neuropsiquiátricos como cambios en el comportamiento, psicosis, convulsiones, deficiencias cognitivas y de memoria, movimientos anormales, disautonomía y disminución del nivel de conciencia; se asocian a anticuerpos contra antígenos intracelulares; a antígenos de superficie celular; a antígenos sinápticos extracelulares.⁽³⁾

Esta revisión se centra en la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR), como revisaremos más adelante veremos que se producen en personas de todas las edades y a pesar de la severidad de los síntomas, el diagnóstico es cada vez más frecuente en niños, un diagnóstico oportuno y un tratamiento rápido conduce a una mejoría o recuperación completa en la mayoría de los casos.⁽¹⁾

DATOS HISTÓRICOS:

“Siglos antes, muchas encefalitis eran atribuidas a causas mágico-religiosas y de posesión demoníaca”.⁽⁴⁾ El primer tipo de encefalitis límbica autoinmune, fue reportada en 1968, como un trastorno paraneoplásico que ocurrió en asociación con el cáncer de pulmón de células pequeñas.⁽⁵⁾ Originalmente, la mayoría de las encefalitis límbicas notificadas eran paraneoplásicas, asociadas con neoplasias pulmonares, mamarias, ováricas o testiculares y tenían un pronóstico precario.⁽⁶⁾

No fue hasta principios de la década de 2000 que se informaron oficialmente autoanticuerpos no paraneoplásicos (es decir, los formados sin neoplasia asociada a antígenos de superficie neuronal).⁽⁷⁾ “El salto crucial se produjo en el año 2007, cuando el Dr. Joseph Dalmau junto a un grupo de investigadores de la universidad de Pensilvania (EE. UU.), lograron el aislamiento de anticuerpos contra la sub unidad 1 A del receptor NMDA de glutamato”,⁽⁴⁾ donde describieron a 12 mujeres con teratomas ováricos que desarrollaron síntomas psiquiátricos prominentes, amnesia, convulsiones, discinesia, disfunción autonómica y una disminución del nivel de conciencia.⁽⁸⁾ Se demostró que estas mujeres tenían autoanticuerpos contra el receptor NMDA tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo.⁽⁸⁾ Luego de esta publicación, la encefalitis por anticuerpos NMDAR se ha reconocido cada vez más, con más de 700 casos reportados en 2014.⁽⁹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

“La incidencia de encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDAR se estima en aproximadamente 2-3 casos por millón. Es la segunda encefalitis autoinmune más frecuente, después de la encefalomiелitis aguda diseminada”.⁽¹⁾ Hasta la fecha, se han descrito más de 400 casos en niños y adolescentes, incluso en niños de 8 meses de edad.⁽⁷⁾ Se estima que el 40% de todos los pacientes informados son menores de 18 años, y las mujeres jóvenes constituyen el 80% de todos los casos pediátricos.⁽⁷⁾ “La frecuencia con que se asocia a un tumor (generalmente un teratoma) varía según la edad, el sexo y la raza. Cuanto más joven es el paciente, menos probable es el hallazgo de una neoplasia asociada; sin embargo, en mujeres de 12 a 45 años, la prevalencia de teratoma ovárico puede llegar al 50%”.⁽¹⁾ Aunque todavía no se ha determinado la prevalencia exacta de esta entidad, los estudios a gran escala han demostrado que la encefalitis por anticuerpos NMDAR es la principal causa identificada de encefalitis

autoinmune.⁽⁷⁾ En Perú no contamos con datos disponibles respecto a este padecimiento de forma específica.

FISIOPATOLOGÍA

La encefalitis autoinmune presenta una respuesta inmune contra los autoantígenos neuronales con producción de anticuerpos,⁽¹⁰⁾ los anticuerpos antineuronales se clasifican en:

- Anticuerpos contra antígenos intracelulares
- Anticuerpos a antígenos de superficie celular
- Anticuerpos a antígenos sinápticos extracelulares.⁽²⁾

“Los anticuerpos alteran los niveles o la función de la proteína diana en modelos *in vitro* o *in vivo*; este efecto se correlaciona con el título de anticuerpos y es reversible al eliminar los anticuerpos”,⁽¹⁾ pueden tener efectos agonistas o antagónicos en los receptores, bloquear los poros de los canales iónicos o interrumpir la interacción con las moléculas vecinas.⁽¹¹⁾ También podrían alterar la localización del receptor en la membrana o causar la internalización del receptor, reduciendo así la expresión de la superficie celular de los receptores.⁽¹¹⁾

En la encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el Receptor N-Metil D-Aspartato (NMDAR), el NMDAR es un receptor de membrana celular, estos receptores NMDA son canales catiónicos activados por glutamato que se encuentran en todo el cerebro y desempeñan un papel importante en la transmisión sináptica y la plasticidad. Estas estructuras diheteroméricas y triheteroméricas están compuestas por dos subunidades GluN1 en combinación con dos subunidades GluN2 o una subunidad GluN2 y una GluN3. Los autoanticuerpos de la subclase G1 de inmunoglobulina G (IgG) se unen al dominio extracelular de las subunidades GluN1, lo que da como resultado la limitación y la internalización de los receptores de NMDA en la superficie. La presencia del autoanticuerpo se correlaciona con una

disminución reversible en la expresión superficial de estos receptores.^(12,13) La pérdida de receptores reduce la función sináptica mediada por NMDAR, lo que da como resultado las manifestaciones clínicas únicas de la enfermedad.⁽⁷⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

En aproximadamente el 70% de los pacientes, hay un pródromo de dolor de cabeza, fiebre, vómitos, diarrea y síntomas del tracto respiratorio superior.^(14,15) No está claro si una infección viral previa precipita la patogénesis de la enfermedad o si este pródromo representa una parte intrínseca del síndrome por lo general, dentro de las 2 semanas posteriores al inicio, emergen síntomas psiquiátricos prominentes y cambios en la personalidad.^(14,15,16) Las manifestaciones comunes incluyen ansiedad, insomnio, alucinaciones, delirios, agitación, manía e hipersexualidad, pero pueden desarrollarse retraimiento social y comportamientos estereotípicos.^(14,15)

Consecuentemente, la mayoría de los pacientes en esta fase se presentan para recibir atención psiquiátrica. Los cambios cognitivos, en particular la atención deficiente, la pérdida de memoria a corto plazo y la confusión, siempre están presentes y aumentan su severidad con el tiempo.^(14,15,17) Se observan comúnmente problemas con el lenguaje, que van desde la producción verbal reducida al mutismo. Muchos pacientes con frecuencia experimentan fluctuaciones en el estado mental que se asemeja al delirio. Las convulsiones focales o generalizadas (e incluso el estado epiléptico) pueden ocurrir temprano o más tarde en el curso de la enfermedad.^(18,19)

Los niños pequeños a menudo tienen insomnio, convulsiones, movimientos anormales o un cambio en el comportamiento, como irritabilidad, rabietas, agitación y rendimiento verbal reducido. Los adolescentes y adultos con mayor frecuencia tienen síntomas psiquiátricos, como

agitación, alucinaciones, delirios, y catatonia, que puede llevar al ingreso hospitalario por psicosis.⁽⁷⁾ La actividad de las convulsiones puede ser refractaria al tratamiento que requiere el uso de múltiples agentes antiepilépticos.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, la frecuencia e intensidad de las convulsiones tienden a disminuir a medida que la enfermedad evoluciona.⁽¹⁴⁾ Al mismo tiempo, pueden ocurrir una variedad de movimientos anormales, que incluyen movimientos coreiformes y estereotipias.⁽²⁰⁾

En las etapas posteriores de la enfermedad, hay una disminución rápida de la capacidad de respuesta, con alternancia de agitación y catatonia, y una incapacidad para seguir órdenes verbales.^(15,16) Se puede manifestar una variedad de movimientos anormales: discinesias comúnmente orolingüofaciales; pero también coreoatetosis de extremidades y tronco, movimientos elaborados de brazos y piernas, crisis oculogírica, distonía, rigidez y posturas opistotónas.⁽¹⁴⁾ “En pacientes menores de 5 años se caracteriza por movimientos anormales (coreoatetosis), disminución del nivel de conciencia y crisis epilépticas refractarias (a menudo asociadas a espasmos infantiles), mientras que en pacientes mayores de 5 años o en adultos predominan las alteraciones cognitivas y psiquiátricas”.⁽¹⁾ La disfunción autónoma, como termodisregulación, arritmias cardíacas, inestabilidad de la presión arterial, hipersalivación, incontinencia urinaria, hipoventilación que puede ocurrir a medida que el paciente se vuelve comatoso.⁽¹⁴⁾ Se da en aproximadamente el 40% de niños preadolescentes y 50% de los adolescentes.⁽⁹⁾ Finalmente, hay pacientes con cambios psiquiátricos, cognitivos y de personalidad de larga data, pero sin los síntomas de presentación típicos descritos anteriormente.⁽²¹⁾

DIAGNÓSTICO:

La encefalitis autoinmune debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente pediátrico que presente encefalopatía inexplicada de inicio agudo o subagudo.⁽⁷⁾

ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

La gran mayoría de los pacientes (90% a 100%) tienen un electroencefalograma (EEG) anormal, que generalmente muestra una desaceleración focal o difusa y/o descargas epileptiformes.^(18,21) Un patrón de EEG conocido como “*extreme delta brush*” se ha descrito en la encefalitis anti-NMDAR y puede detectarse en hasta el 30% de los pacientes adultos.^(22,23) Este patrón de EEG, aunque no es patognomónico, puede apoyar un diagnóstico.⁽²⁾

RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL

La resonancia magnética cerebral muestra anomalías en menos de la mitad de todos los pacientes pediátricos,⁽¹⁸⁾ que incluyen hiperintensidades corticales y/o subcorticales, ganglios basales e infratentoriales T2 con o sin realce meníngeo transitorio. En raras ocasiones, se han notificado niños con un patrón desmielinizante.⁽²⁴⁾

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

El estudio del LCR se debe realizar incluyendo recuento celular, proteínas y glucosa; También se deben realizar estudios para excluir la infección viral y otros patógenos. En la encefalitis autoinmune, el LCR puede ser normal o anormal, y en estos casos, la elevación más leve de la proteína (<100 mg/dl) es el hallazgo más común. Una minoría tiene una pleocitosis linfocítica leve (<100 glóbulos blancos/ μ L) o una marcada elevación de las proteínas.⁽²⁾ El diagnóstico se confirma mediante la demostración de autoanticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo.⁽¹⁾ Se ha demostrado que las pruebas de detección de anticuerpos IgG GluN1 (subunidad NMDA) en el LCR son más sensibles que las pruebas serológicas, y la presencia de autoanticuerpos dentro

del líquido espinal a menudo es útil para demostrar la síntesis intratecal de autoanticuerpos.⁽²⁵⁾

En niños, la neopterina en LCR elevada puede usarse como un marcador adicional de inflamación del SNC.⁽²⁾ Los títulos de anticuerpos del LCR se correlacionan fuertemente con el curso de la enfermedad clínica y permanecen elevados en aquellos que experimentan un recaída o no muestra mejoría clínica primaria.⁽²⁵⁾

TRATAMIENTO

Actualmente se utilizan diversas terapias, que incluyen corticosteroides, Inmunoglobulina IV, intercambio de plasma, rituximab y ciclofosfamida. Sin embargo, no existe un consenso claro ni datos de ensayos clínicos aleatorizados controlados sobre qué inmunoterapias se deben usar, el orden en que se deben aplicar o la duración de la terapia.⁽²⁶⁾ “El tratamiento se encuentra encaminado a la eliminación de los anticuerpos basados en la patogenia de la enfermedad”.⁽²⁷⁾ “La primera línea de tratamiento incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides, plasmaféresis, o combinaciones de las previas; por lo regular, la respuesta efectiva a las terapias comentadas son evidentes en las primeras 4 semanas posteriores a la administración. Los casos refractarios a la primera línea de tratamiento pueden ser tratados con anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), o inmunosupresores más potentes como ciclofosfamida”.⁽²⁷⁾ El inicio de la acción de estos puede llevar varias semanas (como con rituximab, que tarda de 2 a 3 semanas en completarse el agotamiento de células B periféricas) y, por lo tanto, puede perderse un tiempo valioso de tratamiento mientras se espera la respuesta a los agentes de primera línea (corticosteroides, IVIG y/o plasmaféresis).⁽²⁶⁾ La mejoría clínica, incluso después de una terapia agresiva con rituximab o ciclofosfamida, a menudo es lenta y se informa que la duración promedio de ingreso hospitalario agudo es de alrededor de 3 meses.⁽²⁶⁾ “Se puede incluso llegar a requerir tratamiento de mantenimiento con distintos

inmunosupresores (ejm. ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato), la cual en particular recomendamos por al menos 6 meses”.⁽²⁷⁾ El uso prolongado de estos medicamentos inmunosupresores, puede disminuir el riesgo de recurrencia.⁽¹⁴⁾ Las recaídas pueden estar separadas por períodos de meses en pacientes que no reciben tratamiento o no reciben inmunoterapia durante el primer episodio de enfermedad.⁽²⁶⁾ Las recaídas son más raras en los casos paraneoplásicos, donde los síntomas generalmente mejoran después de la extirpación completa del tumor.⁽⁹⁾ Aunque no está disponible un algoritmo de tratamiento basado en datos, hemos aprendido que el tiempo transcurrido desde el inicio de la manifestación de la enfermedad hasta el inicio de la inmunoterapia influye en la recuperación clínica definitiva.⁽⁷⁾

PRONÓSTICO

La muerte por encefalitis autoinmune anti-NMDAR es poco frecuente si el tratamiento es rápido y agresivo.⁽⁹⁾ El pronóstico a largo plazo de un paciente individual depende del diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y la extirpación completa del tumor asociado en casos paraneoplásicos.^(9,28) Curiosamente, la recuperación puede ocurrir en un proceso de varias etapas que a menudo está en el orden inverso de la presentación de síntomas.⁽¹⁴⁾ Muchos pacientes requieren hospitalización por períodos prolongados, seguidos de meses de rehabilitación física y conductual.^(9,14) La recuperación suele ser lenta y puede tomar hasta 18 meses.⁽⁹⁾ El pronóstico suele ser bueno en la edad pediátrica, con un 85% de recuperación completa pero lenta (hasta varios meses) y recaída en el 15% restante.⁽²⁾

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

NACIONALES

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: “Presentaron el caso de un niño de 2 años y 8 meses de edad con cuadro encefalopático subagudo que inició con crisis epilépticas seguidas de regresión neurológica y discinesias, y en quien el estudio del líquido cefalorraquídeo fue confirmatorio. La tomografía craneal mostró realce leptomenígeo y la angiografía cerebral evidenció asimetría en la distribución de las ramas de la arteria cerebral media sin compromiso en el parénquima cerebral. El paciente recibió tratamiento con corticoides y tras demostrarse la positividad de anticuerpos contra el receptor NMDA, se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, presentando reacción adversa medicamentosa. Posteriormente, el paciente recibió plasmáferesis como tratamiento de segunda línea”.⁽²⁹⁾

INTERNACIONALES

Título: “Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura”

Autor: Diana Vanessa Suárez, Juan Pablo Rojas H., Gastón E. Castillo C, Edward Díaz J., Francisco Javier Montero R

Lugar y fecha: Colombia - 2014

Resumen: “La Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) es un trastorno grave con una presentación inicial puramente neuropsiquiátrica, que evoluciona hacia una encefalopatía severa, y es acompañado por movimientos involuntarios, convulsiones e inestabilidad autonómica; el curso de la enfermedad usualmente se prolonga y necesita tratamiento inmunomodulador agresivo. Se describe el caso de un paciente de 5 años con diagnóstico de Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR),

manejado con tratamiento inmunomodulador, logrando así control y no progreso de enfermedad”.⁽³⁰⁾

Título: “Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-Metil-D-Aspartato (NMDAR): análisis de once casos pediátricos en Argentina”

Autor: Elisa Pérez, Victor Ruggieri, Soledad Monges, Mariana Loos, Roberto Caraballo, Carlos Rugilo, Andres Yerga, Angela Vincent, Hugo Arroyo.

Lugar: Argentina - 2013

Resumen: “El *objetivo* del trabajo, realizado a través de la revisión de historias clínicas, fue describir las características clínicas, evolutivas y los hallazgos en estudios complementarios de once niños con diagnóstico confirmado de esta entidad a través de la identificación de los anticuerpos específicos. Todos debutaron con síntomas psiquiátricos, en nueve de ellos asociando a convulsiones, y dos a movimientos extra-piramidales. En su evolución, todos presentaron compromiso del lenguaje, nueve, síntomas autonómicos graves, en uno con hipoventilación y requerimientos de ARM. La RM de cerebro fue anormal en tres. Ocho tuvieron EEG con asimetría del voltaje y/o amplitud, tres de ellos presentaron espigas. En el LCR seis tuvieron pleocitosis y tres de siete bandas oligoclonales positivas. Cinco, serologías IgM para mycoplasma. El aumento de CPK en coincidencia con antipsicóticos ocurrió en cinco. Con el tratamiento inmunomodulador, cinco tuvieron recuperación total, tres, alteraciones conductuales/cognitivas y uno déficits severo. Un paciente resolvió su cuadro clínico sin tratamiento. En ninguno se detectó tumor asociado. *Concluimos* que frente a un niño con encefalopatía aguda y clínica compatible con esta entidad, una vez descartada causa infecciosa,

se debe comenzar tratamiento inmunomodulador precozmente, evitar la utilización de fármacos antipsicóticos y realizar la búsqueda de posibles tumores ocultos”.⁽³¹⁾

4. OBJETIVOS

- Establecer la frecuencia de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el período en estudio.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el período en estudio.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune en la población pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el período en estudio.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL:

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.1. Técnicas: En la presente investigación realizaremos una observación en relación a la cronología de los hechos.

1.2. Instrumentos: Se utilizará como instrumento, la Ficha de Recolección de datos (Ver anexo 1), la misma que fue elaborada por el investigador de acuerdo a las variables de estudio, esta ficha, fue sometida a prueba de expertos y no requiere de validación dado que es sólo para recojo de información.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN:

2.1. Ubicación Espacial: El presente estudio se realizara en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud de la ciudad de Arequipa.

2.2. Ubicación Temporal: El estudio se desarrollara siguiendo a todos los pacientes con el diagnóstico de Encefalitis Autoinmune hospitalizados durante el periodo del 1 Enero del 2020 al 1 Enero del 2025.

2.3. Unidades de Estudio: Pacientes con el diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, durante el periodo 2020 a 2025

2.4. Universo: Todos los pacientes con el diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo en el periodo de estudio.

Muestra: No se requiere del cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudiará a todos los integrantes del universo que cumplan los criterios de selección.

2.5. Criterios de selección

a) CRITERIOS INCLUSIÓN:

- Serán incluidos inicialmente todos los pacientes con diagnóstico probable de Encefalitis Autoinmune realizado por Neuropediatra, que posteriormente se confirmara mediante la demostración de los anticuerpos contra el NMDAR en líquido cefalorraquídeo.
- Pacientes de 3 a 18 años de edad.
- Aceptación a formar parte del estudio por parte de los padres. (Consentimiento Informado, Anexo 2).

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no cuenten con evaluación de Neurología Pediátrica.
- Pacientes donde no se demostró la presencia de anticuerpos contra el NMDAR en líquido cefalorraquídeo.
- Pacientes menores de 3 años de edad.
- No aceptación a formar parte del estudio por parte del padre o apoderado.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

3.1. Organización:

Se solicitará la autorización para la realización del estudio al Director del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, luego de las coordinaciones pertinentes con las autoridades respectivas y contando con su autorización y la de los padres; se procederá:

Primero a aplicar la Ficha de Recolección de datos (anexo 1) al momento de la admisión de los pacientes en el área de hospitalización del Servicio de Pediatría del hospital en mención, la cual será tomada por los médicos residentes de pediatría de la sede durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2020 al 1 de Enero del 2025, de aquellos pacientes con diagnostico probable de encefalitis autoinmune evaluados por el neurólogo pediatra.

Segundo se procederá al seguimiento de la evolución clínica hasta la confirmación de la presencia de anticuerpos contra el NMDAR en líquido cefalorraquídeo, para culminar el llenado de las fichas de recolección de datos.

Posteriormente los datos obtenidos, serán vertidos en una base de datos y se obtendrá la información pertinente.

3.2. Recursos:

- Humanos: Residentes de Pediatría, el Investigador y el Tutor
- Materiales: laptop HP pavilion, impresora HP, útiles de escritorio, papel bond, lapiceros.
- Económicos: El proyecto será financiado con recursos propios

- Institucionales: Ambientes del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

3.1. Validación de los instrumentos:

Por tratarse de una ficha de recolección de datos, no se requiere de su validación.

3.2. Criterios o estrategias para el manejo de resultados:

A nivel de recolección:

Se realizara la recolección de datos de los pacientes Hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, en el periodo comprendido del 1 Enero del 2020 al 1 de Enero del 2025, llenando adecuadamente la ficha de recolección de datos, de acuerdo a las diferentes variables para completar los objetivos del presente estudio.

A nivel de sistematización

La información obtenida se procesará por medio de la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2019.

A nivel de estudio de datos:

Una vez aplicada la técnica y procedimiento, se procederá a la tabulación e los datos recogidos en el programa Excel posterior a ello se realizara el procesamiento estadístico y los resultados serán presentados en cuadros descritos e interpretados.

III. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	SETIEMBRE 2019				ENERO 2020 A ENERO 2025					ENERO 2025				FEBRERO 2025			
	Semanas				Años					Semanas				Semanas			
	1	2	3	4	2020	2021	2022	2023	2024	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración de Proyecto	X	X	X	X													
Recolección de Datos					X	X	X	X	X								
Estructuración de resultados										X	X	X	X				
Elaboración de Informe Final														X	X	X	X

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Mar Guasp, Helena Ariño, Josep Dalmau. Encefalitis Autoinmunes. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 2): S1-S6.
2. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Pediatr Neurosci* 2017;12:130-4.
3. Josep Dalmau, M.D., Ph.D., and Francesc Graus, M.D., Ph.D. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378:840-51.
4. Rubén L. Caparó Oblitas. Encefalitis Autoinmunes. Un nuevo diagnóstico para una antigua enfermedad. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; Vol. 78(Supl. II):88-93.
5. Frank Leypoldt, Klaus-Peter Wandinger, Christian G Bien, Josep Dalmau. Autoimmune Encephalitis. *Eur Neurol Rev.* 2013 ; 8(1): 31–37
6. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–17
7. J. Nicholas Brenton MD, Howard P. Goodkin MD, PhD. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatr Neurol* 2016; 60: 13-23
8. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
9. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue 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* 2013; 12: 157–65.

10. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(7): 380-90.
11. Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt PE. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):299-312.
12. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010; 30:5866-5875.
13. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;76:108-119.
14. 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* 2011; 10: 63–74.
15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–8.
16. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759–72.
17. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, De Souza C et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 863–72.

18. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S et al. Anti-Nmethyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–18.
19. Day GS, High SM, Cot B, Tang-Wai DF. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case report and literature review of an under-recognized condition. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 811–16.
20. Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, Jones K, deVeber G, Kobayashi J et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2516–22.
21. 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* 2013; 70: 1133–9.
22. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. Pediatric anti-Nmethyl- D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013; 162:850-856.e2.
23. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79: 1094-1100.
24. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, *et al.* Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-28.

25. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13:167-177.
26. Newman M, Blum S, Wong R, Scott J, Prain K, Wilson R, et al. Autoimmune Encephalitis, *Internal Medicine Journal.* 2016;46 (2):148-157.
27. García-Beristáin JC, Barragán-Pérez E, Choperena-Rodríguez, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017 jul;38(4):274-279.
28. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86–91.
29. Ana M. Álvarez S., Lizeth Y. Cabanillas B. Encefalitis asociada a anticuerpos contra los receptores NMDA: reporte de caso. *Revista Médica Basadrina* (1)2019: 45-49.
30. Diana Vanessa S., Juan Pablo Rojas H., Gastón E. Castillo C., Edward Díaz J.), Francisco Javier Montero. Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(3):193-199.
31. Perez E., Ruggieri V., Monges S., Loos M., Caraballo R. *et al.* Encefalitis aguda mediada por anticuerpos contra el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-Metil-D-Aspartato (NMDAR): Análisis de once casos pediátricos en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73 (Supl. I): 1-9.

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
Disregulación térmica			
Inestabilidad de la PA			
Hipoventilación			
Arritmias			

2. EXÁMENES AUXILIARES

	FECHA	DESCRIPCIÓN
TEM CEREBRAL		
RNM CEREBRAL		
ECG		
ANTICUERPOS LCR		
ANTICUERPOS SANGRE		

3. EVOLUCIÓN:

ESCALA DE DISCAPACIDAD MODIFICADA DE RANKIN

Grado	Descripción	Evolución Semanal							
		1	2	3	4	5	6	7	8
0 Ausente	Sin síntomas								
1 no significativa	Realiza actividades habituales								
2 Leve	Incapaz de llevar a cabo todas las tareas habituales, sin asistencia.								
3 moderada	Requiere alguna ayuda pero puede caminar sin asistencia								
4 moderada/severa	Incapaz de caminar y realizar autocuidados sin asistencia								
5 Severa	Postrado en cama requiere atención y asistencia								
6 Muerte									



ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Señor padre/ madre del menor, se invita a la participación de su hijo(a) del proyecto de investigación “Características Clínico Epidemiológicas de Pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en el servicio de Pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo Enero 2020 a Enero 2025”
2. El presente proyecto de investigación, tiene la finalidad de describir las características, clínicas, epidemiológicas de pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en el servicio de Pediatría del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo
3. Los datos brindados por usted 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_____