



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACION ACTUALIZACION MÉDICA E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA

**ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES
NMDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
LEGARIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
PRESENTADO POR:

LÒPEZ AZUARA LIZBETH ALHELÝ

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. GARCIA MELO LUIS MIGUEL

CIUDAD DE MÉXICO, 2022

2019 – 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES NMDA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LEGARIA**

HOSPITAL PEDIATRICO LEGARIA PERIODO 2019-2021

AUTOR: LÓPEZ AZUARA LIZBETH ALHELÝ

Vo. Bo.

DR. LUIS RAMIRO GARCIA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA

Vo. Bo.

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMIREZ DE ARELLANO
DIRECTORA DE FORMACIÒN, ACTUALIZACIÒN MÈDICA E INVESTIGACIÒN
SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

**ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES NMDA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LEGARIA**



GARCIA MELO LUIS MIGUEL

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL
PEDIATRICO LEGARIA



SECRETARÍA DE SALUD

Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación
Comité de Ética en Investigación Nivel Central

Formato: FIR-3

FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MINIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo de cada apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|---------------------------------------|----------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|-----------------------|--|--|-----|--|--|--------------------|--|--|---------------------|--|--|-------|--|--|-----|--|--|--------|--|--|-------|--|--|--------|--|--|-----|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|
| I. Ficha de identificación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA en paciente pediátricos en el Hospital Pediátrico de Legaria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| INVESTIGADORES PARTICIPANTES | | | | | | INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| López Azuara Lizbeth Alhely | | | | | | SSCDMX Hospital Pediátrico Legaria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Luis Ramiro García López | | | | | | Pediatria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Domicilio y teléfono del investigador principal Calle Dr J Navarro 63, Colonia Doctores, Cuauhtémoc, Ciudad De México. CP 06720 | | | | | | SSCDMX Hospital Pediátrico Tacubaya | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Correo electrónico del investigador principal liz_alhely@hotmail.com | | | | | | Pediatria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio SSCDMX Hospital Pediátrico Legaria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II. Servicio dónde se realizará el estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| a) Medicina | b) Odontología | c) Nutrición | d) Administración | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| e) Enfermería | f) Psicología | g) Trabajo Social | h) Otra(especifique) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III. Área de especialidad donde se realizará el estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Anestesiología | 2. Medicina Interna | 3. Medicina de Urgencias | 4. Dermatopatología | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Cirugía General | 6. Medicina Familiar | 7. CirugíaPediátrica | 8. Medicina Crítica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. Ginecología y Obstetricia | 10. Ortopedia | 11. Cirugía Plástica y Reconstructiva | 12. Medicina Legal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. Pediatría | 14. Dermatología | 15. Otrn(especifique) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV. Periodo de estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | | | 1 | | | 0 | | | 6 | | | 1 | | | 6 | | | AL | | | 3 | | | 0 | | | 0 | | | 6 | | | 2 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DEL | | | | | | | | | | | | Día | | | Mes | | | Año | | | Año | | | Día | | | Mes | | | Año | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V. Datos de validación | | | | | | | | | | | | Nombre | | | | | | Firma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jefe de Enseñanza e Investigación | | | | | | Dr. Juan Francisco Diaz Sotelo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Director de la Unidad Operativa | | | | | | Dra. Angélica Martínez Huitrón | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Director de Tesis | | | | | | Dr. Luis Miguel García Melo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación y registro | | | | | | | | | | | | 2 | | | 3 | | | 0 | | | 7 | | | 2 | | | 1 | | | 2 | | | 6 | | | 0 | | | 7 | | | 2 | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de recepción | | | | | | | | | | | | Día | | | Mes | | | Año | | | Fecha de aprobación | | | | | | | | | | | | Día | | | Mes | | | Año | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica. | | | | | | | | | | | | Nombre del presidente | | | | | | | | | | | | Firma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DRA. ANGÉLICA MARTÍNEZ HUITRÓN (Directora del Hospital Pediátrico Legaria) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dictamen | | | | | | Aprobado (X) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Hacer correcciones y presentar nuevamente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | No aprobado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de registro | | | | | | | | | | | | 2 | | | 3 | | | 0 | | | 7 | | | 2 | | | 1 | | | 3 | | | 0 | | | 5 | | | 0 | | | 1 | | | 0 | | | 0 | | | 3 | | | 2 | | | 1 | | |
| Día | | | | | | | | | | | | Mes | | | Año | | | Código de registro | | | | | | | | | | | | Unidad | | | Clave | | | Número | | | Año | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL PEDIÁTRICO TACUBAYA
JEFEATURA DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a mi director de tesis, por no solo compartir parte de sus conocimientos conmigo, sino también por confiar en mí y apoyarme en cada paso de la realización de mi tesis, impulsándome en todo momento y recordándome mis capacidades y habilidades.

A mis padres por ser mi mayor motivación y soporte en la vida, por permitirme llegar hasta este punto de mi vida, a mis hermanos y resto de mi familia por nunca permitir que me sintiera sola a pesar de la distancia. Gracias a todos ustedes por la paciencia de siempre y por perdonar mis ausencias y no permitir que la distancia nos alejara.

A dios por bendecirme en todo momento y mantener siempre mi fe, por poner en mi camino a personas tan valiosas e importantes que me aportan tanto en todo momento.

A esa persona especial que tengo en mi vida y que complementa mis días, por comprender mis tiempos y espacios, por incentivar me a seguir y por la paciencia para esperarme.

Al resto de mis formadores académicos, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

DEDICATORIA

Dedico mi tesis con todo mi amor y cariño a mis padres, pues sin ellos sin duda alguna no lo hubiera logrado. Gracias por bendecirme a diario, por impulsarme y por siempre sostenerme en mis momentos más frágiles. Gracias por siempre esforzarse incluso demás, para darme las mejores herramientas y asegurarme un gran futuro lleno de valores, amor, sueños y sabiduría. Por enseñarme a luchar por mis sueños y no detenerme jamás. A mis hermanos por confiar en todo momento en mí, por el gran amor que me demuestran y por cuidarme aún en la distancia, gracias por ser una de las más grandes bendiciones que dios me ha dado. A mi familia por siempre brindarme su apoyo en tantos aspectos y por siempre confiar de mis habilidades.

A mis ángeles que están en el cielo y que festejan por mí desde allá, siempre los llevo y llevaré en el corazón.

INDICE**PÁGINA**

| | |
|---|-----------|
| Resumen..... | 1 |
| I. Introducción..... | 2 |
| II. Marco teórico y antecedentes..... | 2 |
| III. Planteamiento del problema..... | 10 |
| IV. Justificación..... | 11 |
| V. Hipótesis..... | 11 |
| VI. Objetivo general..... | 11 |
| VII. Objetivos específicos..... | 11 |
| VIII. Metodología..... | 12 |
| 8.1 Tipo de estudio..... | 12 |
| 8.2 Población de estudio..... | 12 |
| 8.3 Muestra..... | 12 |
| 8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento..... | 12 |
| 8.5 Variables..... | 13 |
| 8.6 Mediciones e instrumentos de medición..... | 15 |
| 8.7 Análisis estadístico de los datos..... | 15 |
| IX. Implicaciones éticas..... | 16 |
| X. Resultados..... | 17 |
| XI. Análisis de resultados..... | 21 |
| XII. Discusión..... | 23 |
| XIII. Conclusiones..... | 24 |
| XIV. Bibliografía..... | 25 |
| Índice de tablas..... | 27 |
| Índice de figuras..... | 27 |
| Anexos..... | 28 |

RESUMEN

Introducción: La encefalitis es un desorden inflamatorio del encéfalo que deriva en un estado mental alterado, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales, acompañado usualmente de signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos en la resonancia magnética. Puede ocurrir como resultado de una infección primaria del sistema nervioso central, o bien, por un proceso autoinmune, siendo la más frecuente la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de Nmetil-D-aspartato de la superficie de neuronas (encefalitis autoinmune anti-NMDA), siendo aproximadamente de 2 a 3 casos por millón en pacientes. **Objetivo general:** Describir las manifestaciones clínicas, hallazgos encontrados en estudios de laboratorio e imagen, tratamiento empleado y secuelas neurológicas presentes en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Pediátrico de Legaria de Julio del 2016 a Julio del 2021. **Hipótesis:** No requiere por tratarse de un estudio descriptivo. **Metodología:** Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo del área de investigación biomédica. La recolección de la información se realizó a través de la revisión de expedientes del área de neurología pediátrica del Hospital Pediátrico de Legaria correspondientes del año 2018 al 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, encontrándose un total de 8 expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de encefalitis autoinmune. **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 8 pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por anti-rNMDA mediante la identificación de dichos anticuerpos en LCR y suero, de enero del 2018 a julio del 2021. Se encontró una prevalencia de 0.121% de encefalitis autoinmune por anti-rNMDA en los pacientes hospitalizados en neurología pediátrica. La prevalencia de sexo es en el grupo de mujeres (5 casos / 63%). Las manifestaciones predominantes son conductuales y crisis convulsivas (100%). Todos los reportes de electroencefalograma fueron anormales. La resonancia magnética de encéfalo fue normal en el 62.5% y anormal en el 37.5%. El abordaje terapéutico lo realizaron con esteroide, inmunoglobulina y anticomiciales en el 100% de la población. Egresando con presencia de secuelas como crisis epilépticas sintomáticas (87.5%) y alteraciones del lenguaje (50%) principalmente. **Conclusiones:** La encefalitis autoinmune contra anticuerpos anti NMDA es la segunda causa de encefalitis, con pocos datos epidemiológicos reportados y subdiagnosticada por falta de recursos para confirmar el diagnóstico confirmatorio.

Palabras clave: encefalitis, autoinmune, anticuerpos NMDA.

I. INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA es una entidad descrita recientemente la cual es potencialmente tratable, sin embargo se sabe poco sobre los factores de riesgo para el desarrollo de la misma, confirmando hasta el momento únicamente el sexo femenino y edad entre la adolescencia y la edad adulta. Se manifiesta por alteración de la conciencia, trastornos psiquiátricos, movimientos anormales, trastornos autonómicos y crisis epilépticas.

Se tienen pocos datos de incidencias y prevalencias reportadas.

En México no contamos con datos disponibles respecto a este padecimiento de forma específica, siendo la encefalitis autoinmune por anti- rNMDA la segunda causa más frecuente de encefalitis, después de la infecciosa; calculándose una incidencia estimada de 2 a 3 casos por cada 1,000,000 de habitantes con una prevalencia del 50% asociada a Teratoma de Ovario en los casos asociados a tumor, confundiendo frecuentemente con otras entidades etiológicas, por ello el diagnóstico temprano es determinante para el desenlace clínico y las secuelas neurológicas.

Debido a ello es de gran importancia identificar, observar, describir y analizar los casos de encefalitis autoinmune por anti-rNMDA, para poder contar con una base epidemiológica de las características clínicas y de gabinete acorde a nuestra población y con ello lograr identificar los casos sospechosos y abordarlos de manera oportuna para iniciar un tratamiento temprano y así disminuir la incidencia de secuelas neurológicas.

Por lo anterior, el presente estudio realizará un análisis descriptivo de las diversas manifestaciones clínicas y abordaje diagnóstico de los pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anti-rNMDA hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital Pediátrico de Legarí, el cual es un hospital de referencia neurológica de 2do nivel de atención, así como analizar el manejo realizado de acuerdo a lo establecido en la literatura y las secuelas neurológicas registradas.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 Definición

La encefalitis es un desorden inflamatorio del encéfalo que deriva en un estado mental alterado, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales, acompañado usualmente de signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos en la resonancia magnética que pueden ir desde normalidad hasta anormalidades extensas. Puede ocurrir como resultado de una infección primaria del sistema nervioso central, o bien, por un proceso autoinmune desencadenado por una infección, vacuna o neoplasia

oculta. La encefalitis autoinmune involucra varios tipos de entidades con diferentes fisiopatologías (1), siendo la más frecuente la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato de la superficie de neuronas (encefalitis anti-rNMDA), específicamente contra la subunidad GluN1 (2).

2.2 Antecedentes

Fue descrita por primera vez en 2007, con reporte hasta la fecha de más de 1.500 casos en la bibliografía (2).

2.3 Epidemiología

Se trata de una entidad potencialmente tratable descrita recientemente, tiene una incidencia parecida a la secundaria a enterovirus y es hasta 4 veces más frecuente que la herpética en pacientes menores de 30 años. Aunque los primeros casos descritos se asociaron a teratomas ováricos en mujeres jóvenes, entre el 20-40% de pacientes son niños en los que la incidencia de casos paraneoplásicos es mucho menor (6).

En los últimos 10 años, se ha ido incrementando el número de encefalitis de origen no infeccioso (5). En Estados Unidos se ha estimado que ocurren aproximadamente 20,000 casos de encefalitis por año, de los cuales 50% sin identificación de agentes infecciosos como agentes causales, determinándose en la mayoría una asociación autoinmune. (1)

Se sabe poco sobre los factores de riesgo para el desarrollo de encefalitis autoinmune de los cuales los bien identificados hasta el momento son sexo femenino y edad entre la adolescencia y la edad adulta. Algunos posibles factores de riesgo son historia familiar de encefalitis autoinmune y comorbilidades asociadas a virus, como la infección por el complejo herpes virus. (10) Se tienen pocos datos de incidencias y prevalencias reportadas.(11) Se estiman aproximadamente de 2 a 3 casos por millón en pacientes jóvenes(12). Dara et al encontró en una población de 244 niños con encefalitis una frecuencia de 7% de niños con encefalitis de etiología autoinmune. (10) En México no contamos con datos disponibles respecto a este padecimiento de forma específica. Algunos estudios han sugerido que existe un predominio de presentación en el sexo femenino con un aproximado de 67% y una edad promedio de 10.1 años. (1)

2.4 Etiología

Las encefalitis asociadas a desarrollo de anticuerpos se pueden dividir en 2 categorías: asociados a síndromes paraneoplásicos y los asociados a anticuerpos contra la superficie de la neurona o los receptores sinápticos (13). Dentro de las formas asociadas a anticuerpos antineuronas o receptores sinápticos, la forma más común en el paciente pediátrico es la asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-6D-aspartato (Anti-NMDA). (14)(15) El receptor NMDA es un receptor de glutamato que se encuentra en la superficie de las neuronas de la región frontal, sistema límbico, hipotálamo y glándula pituitaria y se asocia al aprendizaje y a la memoria. Los

anticuerpos anti NMDA atacan las subunidades NR1 y NR2 de estos receptores, disminuyendo su función y provocando alteraciones en la cognición y la conducta.(16)

Los dos potenciales desencadenantes de la encefalitis autoinmune contra NMDA son los tumores (que pueden contener células que expresen las proteínas neuronales diana) y las infecciones víricas (que pueden conducir a la producción errónea de anticuerpos contra las proteínas neuronales), de los cuales los teratomas ováricos son los tumores más asociados en mujeres en edad reproductiva de 18-45 años (60%), aunque también se han descrito teratomas extraováricos, tumores pulmonares, neuroblastomas, linfomas de Hodgkin, timomas y otros (1,2). Por lo anterior estamos obligados a descartar que la encefalitis autoinmune sea un proceso paraneoplásico. En cuanto a los procesos infecciosos, se ha podido comprobar que un 20% de las encefalitis por infección del virus del herpes simple pueden producir en un segundo plazo anticuerpos anti-NMDAR y, consecuentemente, la clínica característica (2).

2.5 Presentación clínica

Aunque los pacientes con dicha entidad pueden manifestarse con un diverso abanico de síntomas (2), la descripción clásica es de un cuadro subagudo (< 3 meses de evolución) con alteraciones en la memoria, síntomas psiquiátricos y estado mental alterado, destacando la presentación de fiebre con anormalidades psiquiátricas, movimientos anormales y disquinesias orofaciales (1). Los signos neurológicos más característicos aparecen días o semanas después del inicio de la clínica psiquiátrica, que suele ser la forma de presentación inicial. Hasta el 70% de los casos presentan clínica prodrómica inespecífica de cefalea, fiebre, vómitos o diarrea, sin haberse relacionado con una infección específica. En las siguientes dos semanas presentan síntomas psiquiátricos, como cambio de personalidad, ansiedad, insomnio, confusión, déficit de atención, labilidad emocional y déficits de memoria a corto plazo. De forma progresiva, en días aumenta la gravedad de la clínica y aparece clínica psicótica con delirios, alucinaciones, rasgos maníacos y cambios cognitivos. El lenguaje se ve frecuentemente alterado, con disminución de la fluencia y ecolalia hasta el mutismo. Pueden presentar fluctuaciones del nivel de conciencia, crisis epilépticas (focales o generalizadas) refractarias de inicio temprano o en el transcurso de la enfermedad. También son característicos los movimientos anormales: coreiformes, estereotipias, discinesias orolingüofaciales o rigidez. Otra característica neurológica particular es la disautonomía, expresada con arritmias cardíacas, desregulación térmica, fluctuaciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, sialorrea e incluso hipoventilación, que puede requerir el ingreso en cuidados intensivos y conducir al coma o incluso a la muerte (2). (Figura 1) (1).

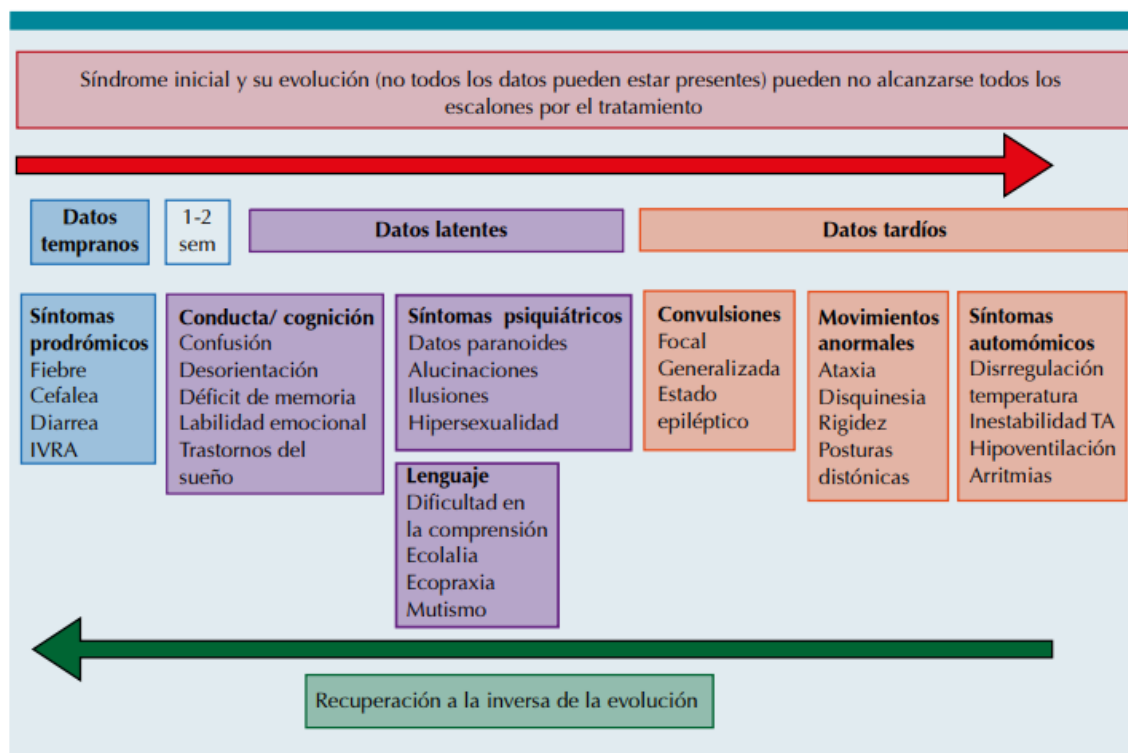


Figura 1. Datos clínicos tempranos latentes y tardíos en encefalitis anti-N-metil-D-aspartato (NMDA). IVRA: infección de vías respiratorias altas; TA: tensión arterial. Adaptado de Newman M, Blum S, Wong R, Scott J, Prain K, Wilson R, et al. Autoimmune encephalitis, Internal Medicine Journal. 2016;46(2):148-157.

2.6 Abordaje diagnóstico

Se realiza mediante estudios de imagen, electroencefalograma y punción lumbar. En dos tercios de los pacientes los hallazgos clínicos se encuentran asociados con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo, con leve pleocitosis (< 200 leucocitos) o hiperproteínorraquia y en un 60% se encuentran bandas oligoclonales o índice de IgG elevado (1,2,6). En cuanto a la resonancia magnética de encéfalo es normal en la mayoría de los casos (70%) (2), siendo la alteración más habitual la hiperintensidad en la secuencia FLAIR en las regiones frontales y temporales mediales, así como la captación de contraste en las leptomeninges (1,2). Se reporta que hasta el 90 –100% de los pacientes tienen un electroencefalograma anormal. (3) El 90% de los casos presentan un electroencefalograma con actividad delta en regiones temporales, o actividad delta rítmica generalizada con actividad rápida superpuesta (delta brush) o actividad beta excesiva (1,2), siendo muy característica de la enfermedad, aunque no patognomónica la presencia de delta brush (33% de los pacientes) (2). La tomografía computada con emisión de positrones puede mostrar cambios hipo o

hipermetabólicos en diversas áreas del cerebro de dichos pacientes, pero sin hallazgos en resonancia magnética. Lo anterior más un cuadro clínico sugestivo (manifestaciones neuropsiquiátricas, epilepsia refractaria, estado epiléptico y movimientos anormales: disquinesias orofaciales) nos orientarán hacia la confirmación del diagnóstico de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-NMDA, mediante la presencia de anticuerpos contra la unidad GluN1 del receptor NMDA de la superficie neuronal tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el suero sanguíneo (1,2) (cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la encefalitis autoinmune

1. Evolución sub-aguda (progresión menor de 3 meses) de déficit de la memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.
2. Uno de los siguientes:
 - Hallazgos de focalidad recientes.
 - Convulsiones no explicadas por un desorden epiléptico previo.
 - Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (leucocitosis en más de 5 cel por mm³).
 - Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis.
3. Exclusión de otras causas alternativas.

Adaptado de Graus F, Titular MJ, Balu R, Benseler S et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2015;15:391-404.

Después del tratamiento, o en las etapas avanzadas de la enfermedad, los anticuerpos anti-NMDA por lo general siguen siendo elevados si no hay mejoría clínica, mientras que los anticuerpos del suero pueden estar disminuidos sustancialmente por la acción de los tratamientos.

En la Figura 2 se muestra un algoritmo basado en los hallazgos clínicos en cuanto a la gravedad del síndrome encefálico del paciente, así como los datos paraclínicos esenciales (1).

Debido al tipo de clínica psiquiátrica aislada inicialmente, son pacientes que entran al sistema sanitario a través de Psiquiatría y son tratados con antipsicótico, siendo muy habitual que el diagnóstico inicial sea erróneo o bien que se retrase mucho en el tiempo. Se han propuesto algunas características clínicas atípicas durante la evolución de un primer episodio psicótico como marcadores que deben alertar de una posible encefalitis autoinmune: inicio agudo o subagudo de la sintomatología psicótica,

ausencia de antecedentes psiquiátricos relevantes, presencia de signos neurológicos asociados o mala respuesta a antipsicóticos habituales (2).

Se ha estudiado la presencia de anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal en pacientes psiquiátricos de diferentes características, así como en controles sanos, destacando el metaanálisis de Pollak, en el que se registraron hasta un 8% de resultados positivos para anticuerpos NMDAR en el suero en pacientes con esquizofrenia o trastornos del espectro psicótico, aunque sólo un 1,5% lo eran de la subclase IgG. Otros autores también lo han estudiado en primeros episodios psicóticos de forma precoz en el suero con resultados prometedores, con una mayor incidencia de positivos de los que se había sospechado inicialmente.

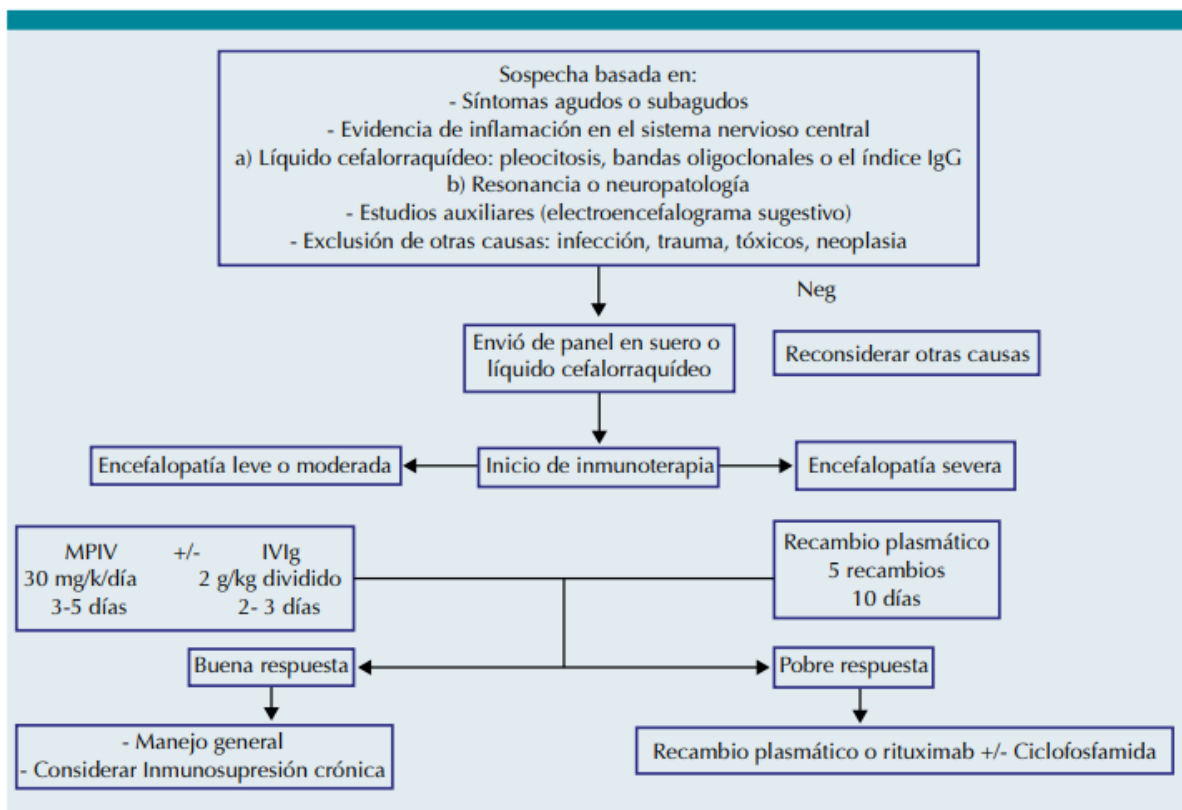


Figura 2. Algoritmo de abordaje y tratamiento en encefalitis autoinmune. MPIV: metilprednisolona intravenosa; IVIg: inmunoglobulina Intravenosa. Adaptado de: Brenton J, Goodkin H. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatric Neurology*. 2016;60:13-23.

Teniendo en cuenta la incidencia probablemente infraestimada de encefalitis autoinmunes en la actualidad, la imposibilidad de diferenciarlas clínicamente de otras entidades psiquiátricas en las fases iniciales, por lo cual hay autores que proponen realizar la punción lumbar para el estudio del líquido ceforraquídeo en todos los primeros brotes psicóticos agudos, para así adelantar el diagnóstico y, por lo tanto,

proporcionar el tratamiento específico de estas entidades, lo cual puede mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con encefalitis autoinmunes (2).

2.7 Diagnóstico diferencial

Se deberá realizar diagnóstico diferencial con etiologías infecciosas, tóxicas, epilépticas, autoinmunes, etc. (Cuadro 2), para lo cual es necesaria una valoración multidisciplinaria, que incluya neurólogo pediátrico, neurorradiólogo y neurofisiólogo pediátrico esencialmente.

Cuadro 2. Diagnósticos diferenciales

| Diagnósticos diferenciales | Estudios a realizar |
|---|---|
| Etiologías infecciosas <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis viral • Encefalitis bacteriana • Encefalitis por espiroquetas | -Panel viral de LCR para EBV, HHV-6, VZV, VIH, HSV, enterovirus, arbovirus. - LCR en búsqueda de <i>Bartonella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> . - LCR en búsqueda de <i>Borrelia</i> |
| Tóxicos <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome neuroléptico maligno • Ingesta de drogas (alcohol, ketamina, organofosforados) | Solicitar panel toxicológico y estudios de laboratorio metabólicos (e.g QS, PFH, urea, creatinina) |
| Desórdenes epilépticos <ul style="list-style-type: none"> • Estado epiléptico no convulsivo • Epilepsia de lóbulo temporal • Encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre (FIRES) | Realizar video electroencefalograma (puede presentar descargas eléctricas focales, multifocales o generalizadas continuas o intermitentes) |
| Desórdenes autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> • Encefalomiелitis diseminada aguda • Vasculitis de SNC • Enfermedades autoinmunes (síndrome Sjögren, lupus eritematoso sistémico) | Solicitar estudios inmunológicos, reumatológicos y valoración por estas mismas sub especialidades, así como angiorresonancia de cuello y encéfalo (donde pueden observarse múltiples desórdenes vasculares) |
| Tumorales <ul style="list-style-type: none"> • Glioma de SNC • Metástasis cerebral. | RM de encéfalo (lesiones ocupativas de sistema nervioso central) |
| Desórdenes psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> • Demencia | Descartar alteraciones estructurales (RM encéfalo), interconsulta a psiquiatría |

LCR: Líquido cefalorraquídeo; EBV: virus Epstein Barr; HHV-6 virus: virus herpes tipo 6; VZV: virus varicela zóster; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; HSV: virus herpes simple; EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética; QS: química

2.8 TRATAMIENTO

Éste va dirigido a la eliminación de los anticuerpos basados en la patogenia de la enfermedad (1), presentando en su mayoría respuesta a la inmunoterapia y extirpación del tumor en caso de que éste esté presente, mejorando el pronóstico, tanto por el tiempo de evolución como por la gravedad de los síntomas y por las posibles secuelas crónicas, el inicio precoz del tratamiento (2). La primera línea de tratamiento incluye la

administración de inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides, plasmaféresis o combinaciones de las mismas (1,2), obteniendo respuesta efectiva a las terapias en promedio en las primeras 4 semanas posteriores al inicio. Los casos refractarios a la primera línea de tratamiento pueden ser tratados con anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), o inmunosupresores más potentes como ciclofosfamida, e incluso requerir tratamiento de mantenimiento con distintos inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato) durante al menos 6 meses (Cuadro 3) (1).

Cuadro 3. Manejo de primera y segunda líneas en encefalitis autoinmune

| Manejo de primera línea | Descripción |
|-----------------------------|---|
| Inmunoglobulina intravenosa | <i>Dosis:</i> 2 gr/kg/dosis total (dividido en 2 días de administración) <i>Contraindicaciones:</i> deficiencia de IgA, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, pacientes con riesgo de trombosis |
| Metilprednisolona | <i>Dosis:</i> 30 mg/kg/dosis (en bolos, por 3 a 5 días) en niños. 1 g/día en adultos <i>Contraindicaciones:</i> proceso infeccioso activo |
| Plasmaféresis | <i>Procedimiento estándar:</i> usualmente requiere de 3 a 5 recambios plasmáticos <i>Contraindicaciones:</i> inestabilidad hemodinámica, angina de pecho, pericarditis, sepsis |
| Manejo de segunda línea | Descripción |
| Rituximab | <i>Dosis:</i> 375 mg/m ² /sc una vez a la semana, por 4 semanas <i>Contraindicaciones:</i> infecciones activas, sepsis |
| Azatioprina | <i>Dosis:</i> 2-3 mg/kg/día vía oral <i>Contraindicaciones:</i> infecciones activas, insuficiencia renal crónica |
| Micofenolato | <i>Dosis:</i> 1-2 g/día <i>Contraindicaciones:</i> infecciones activas |

Otra parte importante del tratamiento es dar manejo sintomático a las manifestaciones agudas, como control de movimientos anormales, epilepsia y trastornos psiquiátricos. Siendo útil el manejo para la agitación psicomotriz, con tiapina (antipsicótico atípico):

iniciando a dosis de 25 mg/día con incremento a 25 mg a la semana hasta llegar a un máximo de 300 mg/día.

Algunos artículos refieren ser de utilidad para el manejo de los movimientos anormales el uso de antiparkinsonianos como trihexifenidilo (iniciando dosis a 5 mg cada 24 horas, máximo de 15 mg/día); benzodiazepinas a dosis bajas (0.1 mg/kg/día a 0.6 mg/kg/día); relajantes musculares del tipo baclofeno (iniciando a 10 mg/día, máximo de 30 mg/día), hasta por 8 meses con la reducción gradual al mejorar la sintomatología. Recientemente, el uso de canabidiol (dosis de 3 mg/k/día con progresión hasta 10 mg/k/día) ha dado buena respuesta para el manejo de distonías y espasticidad, encontrándose mejoría de estos síntomas a los 180 días posterior al inicio de la misma, hasta en un 22% (1).

2.9 Seguimiento

En el caso de las encefalitis autoinmunes la inmunosupresión prolongada se evaluará dependiendo de riesgos y beneficios, así como a consideración de que el paciente pudiera presentar una recaída más adelante. No debiéndose descartar en caso de recaída, la posibilidad de neoplasia. Es importante proporcionar al paciente manejo de secuelas causadas por la encefalitis que puede ir desde epilepsia, problemas motores, cognitivos y del aprendizaje, así como trastornos del sueño de tipo insomnio/hipersomnía (secuelas frecuentes en encefalitis anti-NMDA).

2.10 Pronóstico

El tiempo para la recuperación, gravedad de las secuelas y el riesgo de recurrencia dependen del inicio precoz y el tipo de tratamiento administrado. En la fase aguda existe riesgo de muerte principalmente por complicaciones asociadas con la disautonomía, las crisis epilépticas o el ingreso a cuidados intensivos (2).

El 70% de los pacientes se recupera completamente o tiene secuelas leves, el resto desarrolla secuelas graves con una mortalidad del 4%, habiendo un 25% de posibilidad de recurrencias de casos inicialmente (6).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Encefalitis Autoinmune se define como un trastorno inflamatorio subagudo del SNC por acción de anticuerpos anti-neuronales específicos y que se manifiestan por alteración de la conciencia, trastornos psiquiátricos, movimientos anormales, trastornos autonómicos y crisis epilépticas.

Se refiere que existen aproximadamente 20,000 casos de encefalitis por año en E.U.A., de los cuáles aproximadamente en 50% de los casos no se identifica etiología exacta determinándose en la mayoría asociación autoinmune. En México no hay datos epidemiológicos actualizados. La encefalitis autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA es la segunda más frecuente; fue descrita por primera vez en 2007,

tiene una incidencia estimada de 2 a 3 casos por 1,000,000 habitantes con una prevalencia del 50% asociada a Teratoma de Ovario en los casos asociados a tumor.

El presente estudio realizara un análisis descriptivo del manejo de los pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA hospitalizados en el servicio de Neurología del Hospital Pediátrico de Legaría, el cual es hospital de referencia neurológica de 2do nivel de atención y analizar el manejo realizado de acuerdo a los establecido en la literatura.

IV. JUSTIFICACIÓN

La encefalitis autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA es la segunda más frecuente con incidencia estimada de 2 a 3 casos por 1,000,000 habitantes. En México no contamos con datos disponibles respecto a este padecimiento de forma específica. Algunos estudios han sugerido que existe un predominio de presentación en el sexo femenino con un aproximado de 67% y una edad promedio de 10.1 años.

Esta evaluación plantea una descripción de las diversas manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico y terapéutico, así como secuelas neurológicas presentes en pacientes con Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA, que es una entidad de reciente descripción, se confunde frecuentemente con otras entidades etiológicas por lo que el diagnóstico temprano es determinante para el desenlace clínico y las secuelas neurológicas.

V. HIPÓTESIS

NO REQUIERE POR TRATARSE DE UN ESTUDIO DESCRIPTIVO.

VI. OBJETIVO GENERAL

Describir las manifestaciones clínicas, hallazgos encontrados en estudios de laboratorio e imagen, tratamiento empleado y secuelas neurológicas presentes en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Pediátrico de Legaría de Julio del 2016 a Julio del 2021.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la frecuencia del sexo en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaría.

- Describir los hallazgos encontrados en el estudio de punción lumbar en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.
- Describir los hallazgos encontrados en el perfil inmunológico en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.
- Describir los hallazgos encontrados en el electroencefalograma en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.
- Describir los hallazgos encontrados en el estudio de resonancia magnética de cerebro en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.
- Reportar el tratamiento empleado en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.
- Identificar las secuelas neurológicas presentadas en pacientes con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune Anti- rNMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio epidemiológico diagnóstico situacional, de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo del área de investigación biomédica.

8.2 Población de estudio

Pacientes pediátricos ingresados en el servicio de Neurología pediátrica con diagnóstico de Encefalitis autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA del Hospital Pediátrico de Legaria.

8.3 Muestra

Por ser un estudio de prevalencia no es necesario calcular una muestra.

8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia, el cual permite seleccionar aquellos casos accesibles. Esto, fundamentado en la conveniente accesibilidad y proximidad de los sujetos para el investigador.

Se diseñó un instrumento de recolección de datos exclusivo para esta investigación, el cual se utilizó para realizar el vaciado de información proveniente de los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

| | |
|-------------------------------------|--|
| GRUPO DE ESTUDIO | |
| I.2.2.1. Criterios de Inclusión: | <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses - Diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por anti-NMDA - Protocolo diagnóstico completo para Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos contra receptores NMDA |
| I.2.2.2. Criterios de no inclusión: | <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo |
| I.2.2.3. Criterios de interrupción: | <ul style="list-style-type: none"> - NO APLICA |
| I.2.2.4. Criterios de eliminación: | <ul style="list-style-type: none"> - NO APLICA |

8.5 Variables

| VARIABLE / CATEGORÍA | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | CALIFICACIÓN |
|--------------------------|--------------------------------------|--|--------------------|---|
| Encefalitis Autoinmune | Independiente, nominal, dicotómica | Reporte de la enfermedad en el expediente clínico | Cualitativa | 1.- Presente 2.- Ausente |
| Sexo | Independiente Discreta Nominal | Determinación de acuerdo a rasgos físicos como genitales, en masculino o femenino. | Cualitativa | 0.-Masculino 1.-Femenino |
| Manifestaciones clínicas | Independiente Discreta Nominal | Conjunto de signos y síntomas presentes en cada paciente. | Cualitativa | 1.- Alteraciones conductuales 2.- Alteraciones psiquiátricas 3.- Convulsiones 4.- Movimientos anormales 5.- Autonómicos 6.- Alteraciones del |

| | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|
| | | | | lenguaje 7.- Alteraciones motoras 8.- Otros |
| Electroencefalograma | Independiente Discreta Nominal | Estudio de la función cerebral que registra la actividad eléctrica del cerebro en situación basal y con métodos de activación (hiperventilación y fotoestimulación). | Cualitativa | 1-Normal 2. Anormal |
| Punción Lumbar | Independiente Discreta Nominal | Procedimiento que consiste en la introducción de una aguja en el espacio subaracnoideo del saco dural lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo con fines diagnósticos. | Cuantitativa Cualitativa | 1-Normal 2- Polirraquia 3.- Pleocitos |
| Perfil Inmunológico | Independiente Discreta | Conjunto de pruebas que evalúan la respuesta inmune, tanto desde el punto de vista humoral como celular. | Cuantitativa | 1. Normal 2. Anormal |
| Resonancia Magnética | Independiente Discreta Nominal | Estudio diagnóstico no invasivo que consiste en la obtención de imágenes detalladas del encéfalo, a través del uso de campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia. | Cualitativa | 1-Normal 2-Anormal |
| Tratamiento | Independiente Discreta Nominal | Conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) que se utilizaron con la | Cualitativa | 1.Esteroides 2. Inmunoglobulina 3. Antiepiléptico 4.- Antipsicóticos 5. Otros |

| | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---|-------------|--|
| | | finalidad de curar y/o mejorar las manifestaciones. | | |
| Secuelas Neurológica | Independiente Discreta Nominal | Conjunto de condiciones secundarias a la presencia de encefalitis autoinmune, ya sean déficit motores, sensitivos, conductuales y/o cognitivos. | Cualitativa | 1.- Epilepsia 2.- Alteraciones motoras 3.- Alteraciones del lenguaje 4.- Alteraciones psiquiátricas 5.- Disautonomias 6.- Conductuales 7.- Alteraciones del estado de conciencia |

8.6 Mediciones e instrumentos de medición

Revisión de expedientes, de los cuales se recopilaron los datos de los pacientes a partir de la revisión de expedientes clínicos. Se registrarán los datos en una hoja de recolección, los cuales se capturarán en una base de datos de Excel, posteriormente, se realizará el análisis estadístico de la información en el que se utilizarán herramientas visuales (gráficos y tablas) para la descripción de la información recolectada y la obtención de resultados, lo anterior se realizará por medio del paquete estadístico SPSS Statistics para finalmente realizar la discusión de los mismos y concluir el estudio.

PLAN DE ANÁLISIS:

Estadística descriptiva: Se realizará un análisis univariado para la realización de este estudio ya que se trata de un diseño descriptivo.

Estadística analítica o Inferencial: T de student usando SPSS.

Análisis cualitativo: Se hará un análisis univariado de frecuencias y proporciones para variables cualitativas; para variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central (media y mediana), se calcularán frecuencias y proporciones estratificadas para las variables clínicas.

8.7 Análisis estadístico de los datos:

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencia absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas lo fueron con medias y desviación estándar.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se considera sin riesgo, ya que al ser un estudio retrospectivo, se hizo uso únicamente de expedientes clínicos del área de neurología, garantizando la confidencialidad de los datos obtenidos.

El proyecto está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Núremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo a la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustara a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave.

La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos. Al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

X. RESULTADOS

Gráfica 1. Se muestra la prevalencia de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-rNMDA de acuerdo a género.

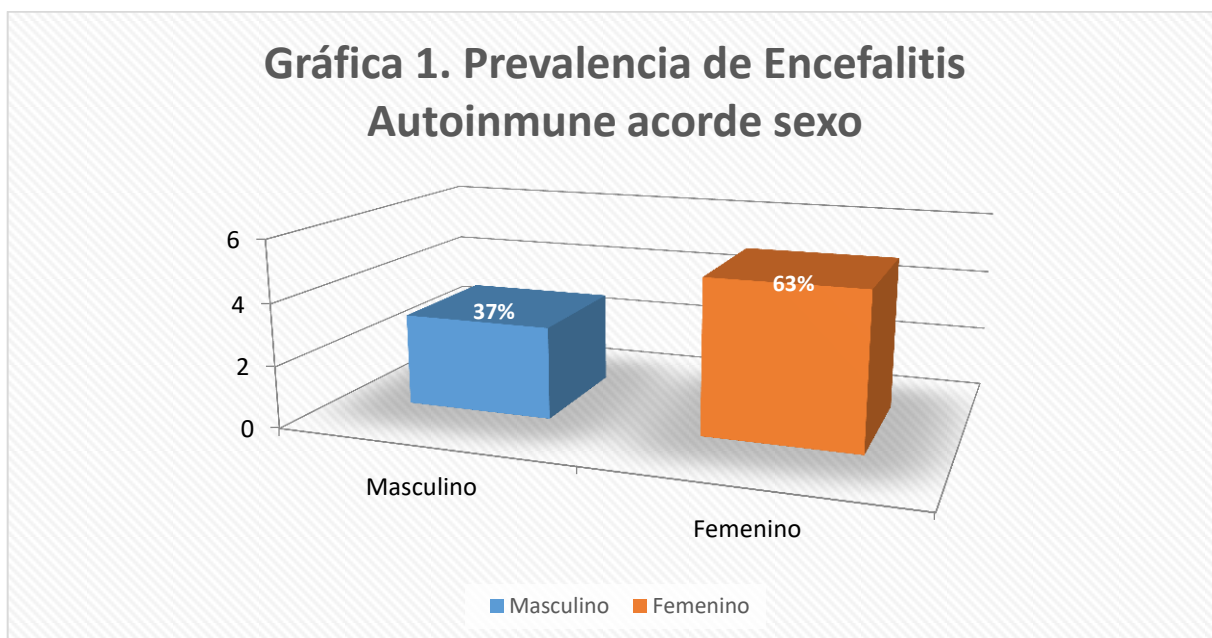


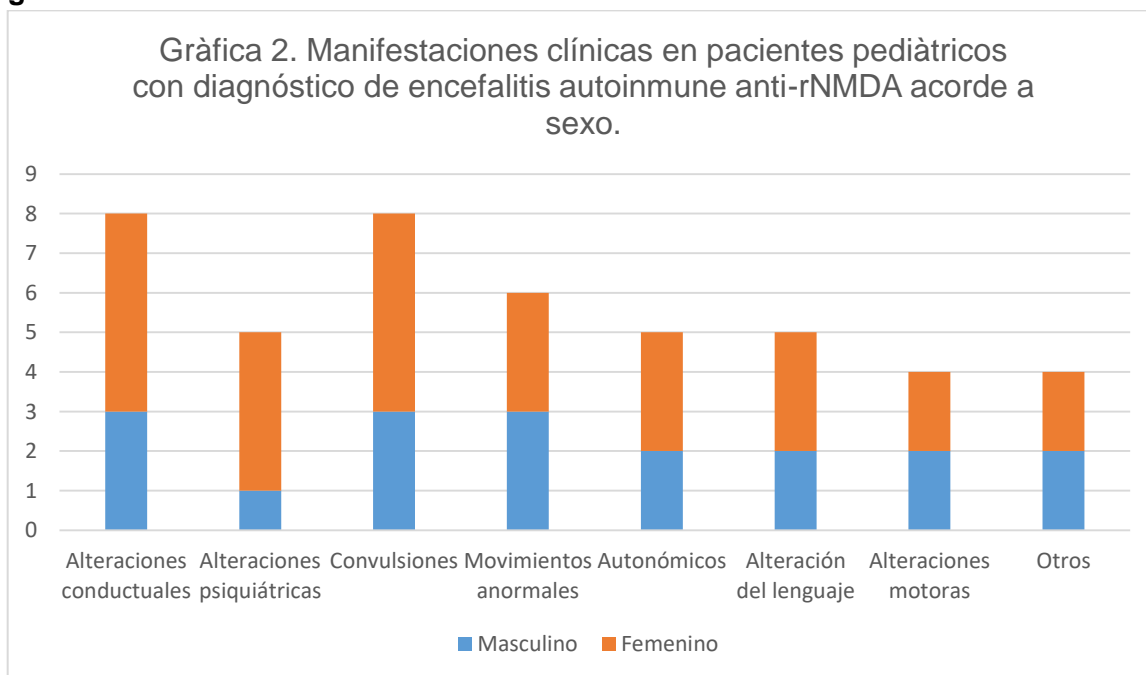
Tabla 1. Hallazgos de líquido cefalorraquídeo en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA.

| CARACTERÍSTICAS DE LCR | | RESULTADO LCR | |
|------------------------|--------------------|---------------|---------------|
| | | Normal | Anormal |
| Aspecto | Transparente | 3 (37.5%) | 4 (50%) |
| | Ligeramente turbio | 0 | 1 (12.5%) |
| Color (Agua de roca) | | 3 (37.5%) | 5 (62.5%) |
| pH | | 7.38 ± 0.34 | 7.63 ± 0.13 |
| Glucosa | | 63.33 ± 3.21 | 69 ± 7.18 |
| Células | | 0.5 ± 0.5 | 43.5 ± 43.5 |
| % Polimorfonucleares | | 0 | 9.20 ± 9.12 |
| % Mononucleares | | 66.67 ± 57,74 | 90.80 ± 9.12 |
| Proteínas | | 22 ± 3 | 39.80 ± 26.52 |
| Cloruro | | 128 ± 5.29 | 128.40 ± 3.36 |
| Lactato | | 1.67 ± 0.29 | 1.74 ± 0.34 |

Tabla 2. Se muestran las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA acorde a género.

| MANIFESTACIONES CLINICAS | SEXO | |
|----------------------------|---------------|--------------|
| | Masculino (%) | Femenino (%) |
| Alteraciones conductuales | 3 (37.5) | 5 (62.5) |
| Alteraciones psiquiátricas | 1 (12.5) | 4 (50) |
| Convulsiones | 3 (37.5) | 5 (62.5) |
| Movimientos anormales | 3 (37.5) | 3 (37.5) |
| Autonómicos | 2 (25) | 3 (37.5) |
| Alteración del lenguaje | 2 (25) | 3 (37.5) |
| Alteraciones motoras | 2 (25) | 2 (25) |
| Otros | 2 (25) | 2 (25) |

Gráfica 2.- Muestra las diferentes manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA acorde a género.



Gràfica 3.- Muestra los diferentes patrones de crisis convulsivas manifestados clínicamente en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-rNMDA.

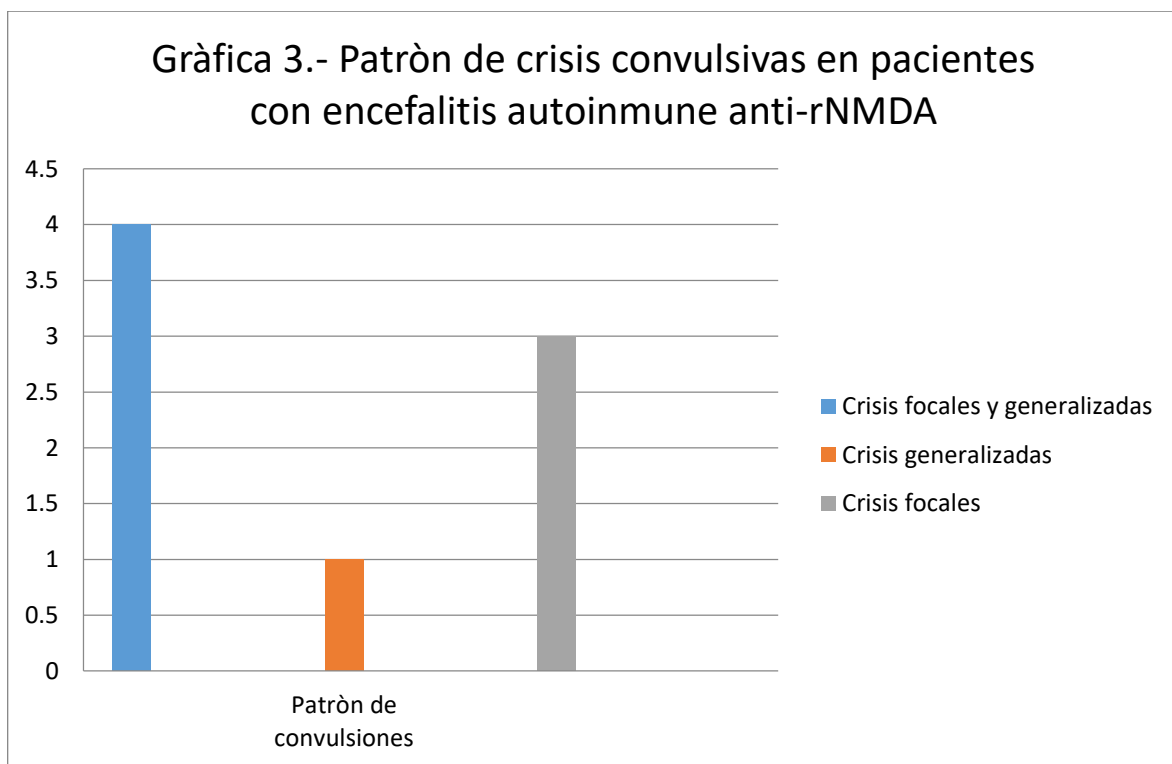
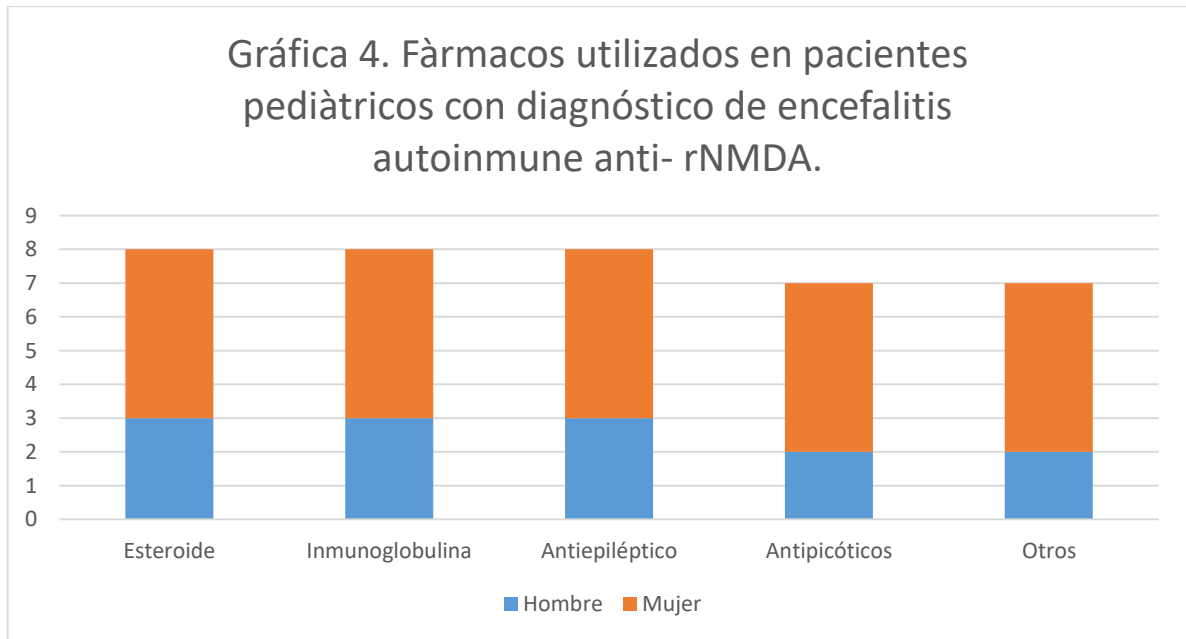


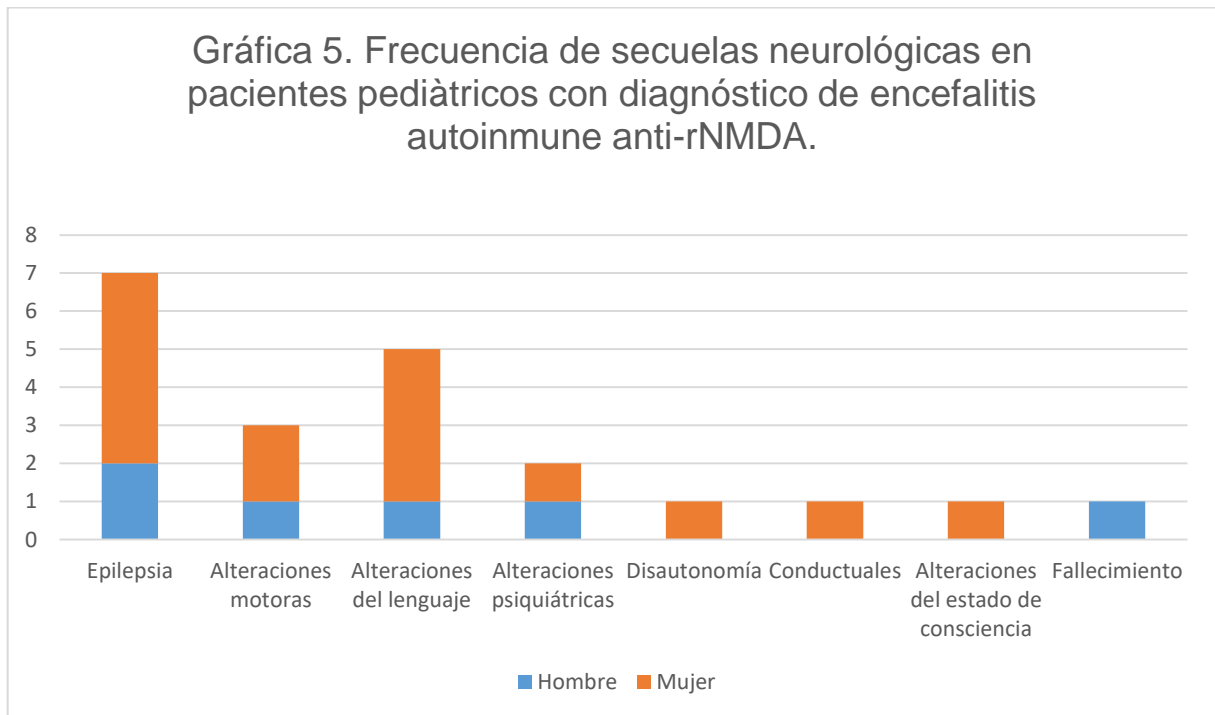
Tabla 3. Expone los resultados de los paraclínicos realizados a paciente pediátricos con encefalitis autoinmune anti- rNMDA.

| ESTUDIO | RESULTADO | |
|---|------------|-------------|
| | Normal (%) | Anormal (%) |
| Electroencefalograma | 0 | 8 (100) |
| Líquido cefalorraquídeo | 3 (37.5) | 5 (62.5) |
| Determinación de Anticuerpos rNMDA NR1 y NR2 en suero y LCR | 0 | 8 (100) |
| Perfil inmunológico | 8 (100) | 0 |
| Resonancia magnética | 5 (62.5) | 3 (37.5) |

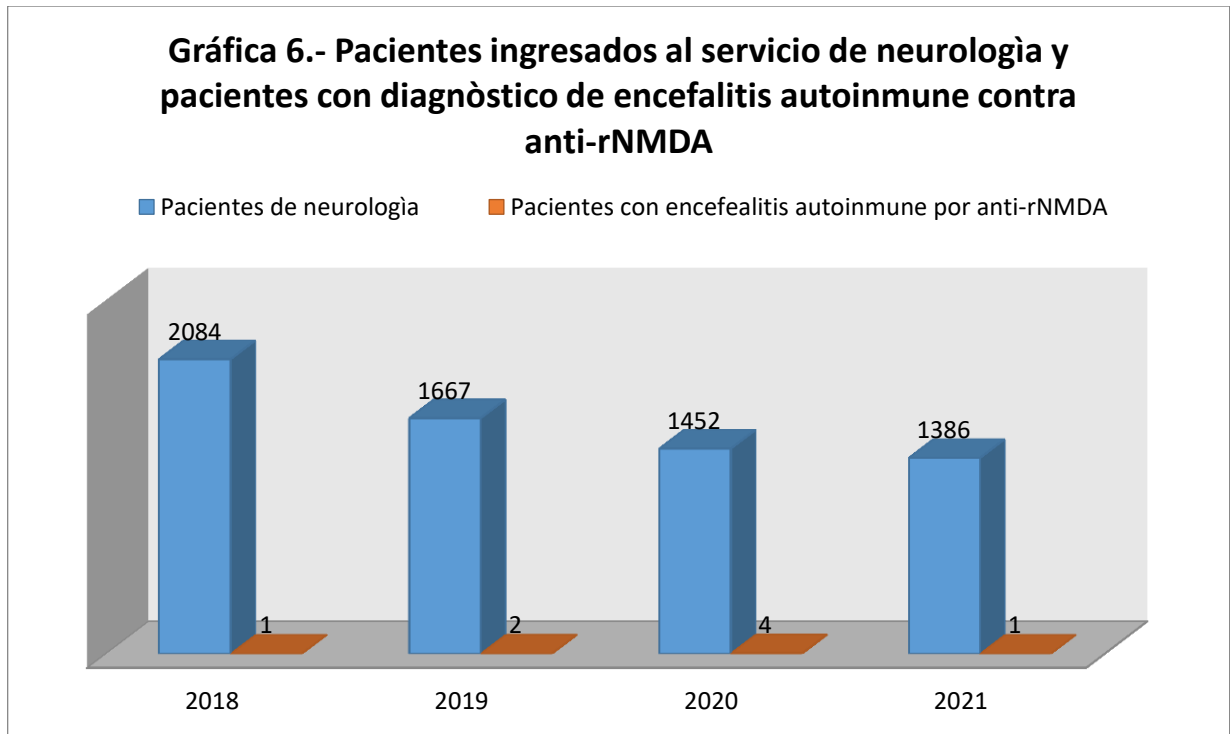
Gráfica 4.- Muestra el uso de los diferentes grupos de fármacos en paciente pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-rNMDA.



Gráfica 5: Representa la frecuencia de las diferentes secuelas neurológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-rNMDA



Gráfica 6.- Presenta el número de pacientes en general hospitalizados en el servicio de neurología pediátrica entre los años 2018 y 2021, así como el número de paciente ingresados en esos años con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune anti-rNMDA.



XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 8 pacientes con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune por anti-rNMDA, de enero del 2018 a julio del 2021.

En la gráfica 1 se muestra que 5 de los 8 pacientes con diagnósticos de encefalitis autoinmune anti r-NMDA son del género femenino (63%) y los 3 casos restantes son del género masculino (37%). La relación mujer-hombre en cuanto a los casos de encefalitis autoinmune es de 1.66:1.

Por otro lado, en la tabla 1 se muestra que 5 de los 8 pacientes presentaron líquido cefalorraquídeo anormal (62.5 %), mientras que los 3 pacientes restantes presentaron líquido cefalorraquídeo de características normales (37.5 %). Dentro de las características anormales que presentaron los pacientes, predominó la pleocitosis en 4

de los 5 casos (80%), mientras que el paciente restante (20%) presentó proteinorraquia.

En la tabla 2 se muestra que en el caso de los pacientes con encefalitis autoinmune en general, las manifestaciones clínicas predominantes fueron las alteraciones conductuales y las crisis convulsivas en un 100% de los casos, seguido por la presencia de movimientos anormales en un 75%, 62.5% presentó alteraciones psiquiátricas, autonómicas y del lenguaje y al final alteraciones motoras en un 50%. Sin embargo se puede observar que en el género femenino predominan las alteraciones psiquiátricas en un 80% respecto al 33.3% de los hombres. Mientras que en el género masculino predominan los movimientos anormales en un 100% de la población, presentándose únicamente en un 60% de las mujeres.

Podemos observar que respecto a las manifestaciones clínicas de crisis convulsivas en pacientes con encefalitis autoinmune anti-rNMDA, el patrón que predominó fue el de crisis convulsivas mixtas en un 50%, seguido de crisis focalizadas en un 37.5% y únicamente un 12.5% con presencia de crisis generalizadas (Ver gráfica 3).

Los hallazgos encontrados en el panel de gabinete que se empleó para el abordaje de los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune anti-rNMDA reportaron presencia de Anticuerpos rNMDA NR1 y NR2 en suero y LCR en el 100% de la muestra, confirmando así el diagnóstico de sospecha, además mostraron que el 100% de los pacientes presentaron un electroencefalograma anormal en los cuales predominó la actividad de baja amplitud focal en el 50% de la muestra, el líquido cefalorraquídeo se encontró anormal en 5 de los 8 pacientes estudiados (62.5%), en cuanto al perfil inmunológico el 100% la población presentó resultados normales, la resonancia magnética de encéfalo solicitada se encontró normal en el 62.5% (5 pacientes) y únicamente el 37.5% (3 personas) mostró alteraciones, de las cuales predominaron las hiperintensidades en T2 y FLAIR en dos de los 3 pacientes. Estos resultados se muestran en la tabla 3.

En la gráfica 4 se pueden observar los diferentes grupos de fármacos que fueron empleados para el manejo de los pacientes, recibiendo terapia con esteroide, inmunoglobulina y antiepilépticos el 100% de la muestra, destacando como antiepiléptico de mayor uso el levetiracetam en 7 de los 8 casos estudiados, en cuanto a los antipsicóticos se utilizaron en 7 de los 8 pacientes (87.5%), inicialmente quetiapina y en los siguientes casos olanzapina. De igual manera el 87.5% de la población requirió uso de otros fármacos, principalmente para el manejo de disautonomías a base de propanolol en el 50%, observando que únicamente un paciente ameritó manejo antibiótico de amplio espectro por sobreinfección agregada.

En cuanto a las secuelas neurológicas podemos observar en la gráfica 5 que al egreso hospitalario los pacientes persistieron con crisis epilépticas en un 87.5% siendo igualmente más frecuentes las crisis focales y mixtas; seguido de alteraciones del lenguaje en el 50% como afasia, bradilalia y ecolia, destacando así mismo su persistencia únicamente en el género femenino. El 37.5% persistió con alteraciones motoras de tipo paresia.

Es de importancia mencionar que uno de nuestros 8 pacientes estudiados evolucionó hacia síndrome neuroléptico maligno como complicación y posteriormente a la muerte.

Finalmente podemos analizar la prevalencia de los pacientes con diagnóstico confirmado de Encefalitis autoinmune anti-rNMDA en el periodo estudiado respecto al total de pacientes hospitalizados en el servicio de neurología del Hospital Pediátrico Legaria, la cual fue de 0.121%. Observando que en el año 2018 la prevalencia fue de 0.048%, en el 2019 de 0.120%, del 0.275% en el 2020 y 0.121% en el 2021 (hasta el mes de julio), siendo el año con mayor prevalencia el 2020.

XII. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en el cual se revisaron un total de 8 casos encontrando una prevalencia de 0.12% en los pacientes hospitalizados en el área de neurología pediátrica, dato con el cual no se cuenta en bibliografías previas; con una estimación de 2 a 3 casos por millón en pacientes jóvenes, se trata de una prevalencia significativa.

En nuestra población la prevalencia de sexo es en el grupo de mujeres con un total de 5 casos reportados, que representan el 63% dando una relación mujeres:hombres de 1.6:1, lo cual es un poco mayor con lo reportado en algunos estudios que es de 67% de predominio en mujeres.

Encontramos que en nuestra población las manifestaciones predominantes inicialmente son las conductuales y más tarde la presencia de crisis convulsivas, ambas en el 100% de nuestra muestra. Siendo las manifestaciones psiquiátricas predominantes en el género femenino hasta en un 80%, y los movimientos anormales los predominantes en el género masculino en un 100%.

Los reportes de electroencefalograma indican reporte anormal en el 100% de los pacientes, predominando la actividad de baja amplitud focal en el 50% de los estudios alterados. Lo cual coincide con lo reportado, ya que se ha encontrado que en un 90 a 100% de los pacientes tienen un electroencefalograma anormal.

Los hallazgos reportados en la resonancia magnética de encéfalo fueron sin alteraciones en el 62.5% y con alteraciones en el 37.5%, predominando las hiperintensidades en T2 y FLAIR. Lo cual contrasta con lo reportado en la literatura

donde se encuentran alteraciones en una tercera parte de las resonancias magnéticas de encéfalo.

El abordaje terapéutico se realizó con esteroide, inmunoglobulina y anticomiciales en todos los pacientes, seguido por el uso de antipsicóticos en el 87.5% de los pacientes sin existir mucha variación con lo referido en series de casos previas.

Las principales secuelas al egreso de nuestros pacientes fueron: crisis epilépticas en el 87.5%, lo cual se encuentra discretamente por arriba de lo reportado en estudios previos de un 71.42% de los casos; seguido de alteraciones del lenguaje en el 50% y posteriormente secuelas motoras y conductuales.

Se sabe que posterior a la aplicación de inmunoglobulina humana puede haber respuesta en los síntomas hasta un mes después, pero incluso se puede requerir hasta 18 meses o más para una recuperación franca, esto explica que la mayoría de los pacientes egresen con secuelas, pero aún existe expectativa de mejora.

Destacando la complicación de uno de nuestros pacientes con síndrome neuroléptico maligno y fallecimiento.

XIII. CONCLUSIONES

La encefalitis es un padecimiento en el que aproximadamente en el 50% de los casos no se identifica aparente etiología, siendo la Encefalitis Autoinmune un diagnóstico a considerar en estos casos. Actualmente la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra receptores NMDA es considerada la segunda causa de encefalopatía autoinmune, desafortunadamente existen pocos datos epidemiológicos reportados especialmente en niños.

El objetivo de este estudio fue el de realizar la descripción de la serie de casos diagnosticados dentro del servicio de Neurología del Hospital Pediátrico de Legaria analizando las características clínicas, el abordaje diagnóstico y el tratamiento empleado comparado con lo reportado en la bibliografía.

Si bien, nuestra muestra es pequeña respecto a hospitales de tercer nivel, consideramos que brinda información significativa al tratarse de una patología relativamente reciente, poco frecuente y subdiagnosticada.

Consideramos que a pesar de las limitantes presentadas para realizar las pruebas diagnósticas por tratarse de un hospital de segundo nivel de atención es importante implementar un algoritmo diagnóstico para esta patología que sigue siendo subdiagnosticada, ya que debe de ser un diagnóstico diferencial obligado en cualquier abordaje de encefalitis sin etiología aparente, esperando con ello disminuir el tiempo de inicio entre los síntomas e inicio de tratamiento, así como el tiempo de estancia hospitalaria y disminución de secuelas.

Otra limitante fue que el seguimiento de los pacientes no es posible ya que son referidos a tercer nivel de atención.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Beristáin JC, Barragán-Pérez E, Choperena-Rodríguez, R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(4):274-279. <https://www.mediagraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2017/apm174g.pdf>
2. Guanyabens-Busca, N., Casado-Ruiz, V., Gine-Serven, E., Palomeras, E., Muriana, D., Boix-Quintana, E., Davi-Loscos, E., & Fossas-Felip, P. (2019). Encefalitis antirreceptor de NMDA. Diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes con sintomatología psicótica aguda-subaguda [Anti-NMDA receptor encephalitis. Early diagnosis and treatment in patients with acute-subacute psychotic symptoms]. *Revista de neurología*, 68(1), 18–22. <https://doi.org/10.33588/rn.6801.2018386>
3. Brenton, J. N., & Goodkin, H. P. (2016). Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. *Pediatric neurology*, 60, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004>
4. Collao-Parra, Juan Pablo, Romero-Urra, César, & Delgado-Derío, Carolina. (2018). Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revista médica de Chile*, 146(3), 351-361. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351>
5. Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
6. Rincón López, E., Rodríguez Vega, H., Pietropaolo, D., & Mejías, A. (2015). Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable [Anti-NMDA antibody encephalitis in paediatrics: A potentially treatable condition]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 82(5), e252–e254. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.08.007>
7. Erazo Torricelli R. (2019). Encefalitis autoinmunes. Receptor anti-NMDA y nuevos inmunofenotipos [Autoimmune encephalitis. Anti-NMDA receptor and new immunophenotypes]. *Medicina*, 79 Suppl 3, 54–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603845/>
8. Erazo Torricelli R. (2019). Encefalitis autoinmunes. Receptor anti-NMDA y nuevos inmunofenotipos [Autoimmune encephalitis. Anti-NMDA receptor and new immunophenotypes]. *Medicina*, 79 Suppl 3, 54–59. <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603845.pdf>
9. Guan H. (2019). Pictographs of encephalitis in Chinese characters. *The Lancet. Neurology*, 18(4), 331. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30077-8)
10. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Heal Care.* 2016;30(4):347–58.

11. Dubey D, Pittock S, Kelly C, McKeon A, Lopez-Chiriboga A, Lennon V Et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of Neurology*. 2018;83(1):166-177.
12. Guasp Verdaguer M, Ariño H, Dalmau Obrador J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol*. 2018;66(S02):S1-S6.
13. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014;16(6):771–8.
14. Dara V.A, Pluto CP, Weber A, Vidaurre J, Barbar-Smiley F, Abdul Aziz R, et al. Utility of Neurodiagnostic Studies in the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol*. 2016;55:37–45
15. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(5):722–30.
16. Steriade C, MoosaANV, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure*. 2018;60:198–204.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Hallazgos de líquido cefalorraquídeo en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA.
- Tabla 2. Se muestran las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA acorde a género.
- Tabla 3. Expone los resultados de los paraclínicos realizados a paciente pediátricos con encefalitis autoinmune anti- rNMDA.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Gráfica 1. Se muestra la prevalencia de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-rNMDA de acuerdo a género.
- Gráfica 2.- Muestra las diferentes manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti- rNMDA acorde a género.
- Gráfica 3.- Muestra los diferentes patrones de crisis convulsivas manifestados clínicamente en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-rNMDA.
- Gráfica 4.- Muestra el uso de los diferentes grupos de fármacos en paciente pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-rNMDA.
- Gráfica 5: Representa la frecuencia de las diferentes secuelas neurológicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti-rNMDA
- Gráfica 6.- Presenta el número de pacientes en general hospitalizados en el servicio de neurología pediátrica entre los años 2018 y 2021, así como el número de paciente ingresados en esos años con diagnóstico confirmado de encefalitis autoinmune anti-rNMDA.

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma

| FECHAS 2021 ACTIVIDAD | JULIO | AGOSTO | SEPTIEMBRE |
|---|--------------|--------------------|--------------------------------------|
| Solicitud de permisos a la dirección del Hospital Pediátrico de Legaria para la revisión de expedientes clínicos, así como la autorización de la revisión del sistema SAMHI para la obtención de datos para análisis. | 23 – julio | | |
| Captura de datos en hojas de recolección. | | 2 al 6 de agosto | |
| Captura de base de datos en Excel. | | 9 al 13 de agosto | |
| Análisis de datos capturados con ayuda del paquete estadístico SPSS. | | 16 al 27 de agosto | |
| Discusión y conclusión de resultados. | | | 30 de agosto al 3 de septiembre 2021 |