



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES EN EDAD
PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

R- 2015- 3603- 78

PRESENTA

DRA. DIANA ARACELI ESTRADA GARCIA

TUTORES

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL
NEUROLOGA PEDIATRA. NEUROFISIOLÓGICA CLINICA
PROFESORA TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA HP
CMNSXXI

DRA SANDRA OROZCO SUAREZ
CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES NEUROLOGICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO ENERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro ante COFEPRIS

FECHA 10/11/2022

ARACELI REYES CUAYAHUITL

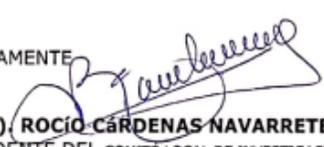
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ELECTROENCEFALOGRAFÍAS DE LAS ENCEFALITIS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND CMN SIGLO XXI, IMSS** y con número de registro institucional: **R-2015-3603-78** y que consiste en:

Cambio de título
Cambio de coautores

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE


DR. (A) ROCÍO CÁRDENAS NAVARRETE
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3603

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

“Haz que sea modesto en todo excepto en el deseo de conocer el arte de mi profesión. No permitas que me ataque el pensamiento de que ya sé bastante. Por el contrario, concédeme la fuerza, la alegría y la ambición de saber más cada día. Pues el arte es inacabable, y la mente del hombre siempre puede crecer.” Oración de Maimónides.

Dedicó mi trabajo al gran arquitecto del universo quien bendice mi camino a través del aprendizaje.

Con gran amor a mi familia, mis hermanos, pero sobre todo para mis padres que son mi apoyo incondicional, quienes no solo me han enseñado el valor del trabajo, la responsabilidad, la honestidad y la constancia en mi quehacer diario, sino que son mi principal soporte en cada escalón académico que he logrado avanzar, y con su ejemplo me recuerdan conducirme con humildad y ser empática con mis pacientes, mis triunfos son todos de ellos.

A mis maestros de neurología quienes han sido luz para transitar por un nuevo mundo de conocimientos, y por sembrar en mi la semilla de la curiosidad y el interés por aprender cada día más, permitiéndome portar con orgullo el escudo de neurología de siglo XXI.

A mis amigos de la residencia por formar parte de mi equipo; en especial a mi hermana de residencia Nayeli por su amistad incondicional y por ser siempre justa y leal.

Gratitud y admiración al Dr. Jiménez, por contagiarme con su espíritu competitivo y hambriento de conocimiento, un ejemplo de pasión y amor por la medicina.

Y como siempre los principales protagonistas de mi historia siguen siendo mis pacientes, quienes me permiten día a día crecer como profesionista y me muestran el lado bondadoso de la medicina.

Es cuanto.

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6
JUSTIFICACION	29
PLANTEAMIENTO	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	35
VARIABLES	36
ASPECTOS ETICOS	40
RECURSOS, FINANCIAMIENTO	41
FACTIBILIDAD	41
RESULTADOS.....	43
DISCUSION	52
CONCLUSIONES	57
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	65

RESUMEN

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

ANTECEDENTES: • La encefalitis autoinmune comprende un grupo heterogéneo de trastornos inmunomediados. El diagnóstico es desafiante, especialmente en edad pediátrica, los niños pueden mostrar diferencias importantes en los síntomas, los hallazgos paraclínicos, las comorbilidades, la respuesta al tratamiento y el pronóstico respecto a los adultos.

OBJETIVO. Describir las características clínicas y neurofisiológicas de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud”

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, obtención de datos del expediente clínico de pacientes con anticuerpos positivos para encefalitis autoinmune y que cumplan criterios diagnósticos de acuerdo a Graus y Cols. (2016).

RESULTADOS. Incluimos 43 pacientes de 0-17 años de edad con diagnóstico de encefalitis autoinmune, se analizó el espectro clínico de cada uno de ellos siendo los síntomas psiquiátricos los más prevalentes; alteración conductual (agresividad) en el 81.39%, seguido de agitación psicomotriz en el 53.49%. Los trastornos que afectan el estado de ánimo se presentaron en el 34.88%, alucinaciones visuales y/o auditivas en el 20.93% e ideas delirantes en el 6.97%. El 83.72% de los pacientes presento crisis epilépticas en el curso de la enfermedad siendo de inicio generalizado (48.83%) las más frecuentes. El hallazgo más frecuente en EEG fue Actividad delta-theta generalizada en el 60.46% de los registros seguido por actividad epileptiforme focal en 32.56%.

CONCLUSIÓN. El espectro clínico de los pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune es similar al descrito en otras poblaciones pediátricas, mostrando predilección por los trastornos psiquiátricos. La alteración electroencefalográfica más frecuente fue actividad lenta generalizada, ningún registro electroencefalográfico fue normal.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La encefalitis aguda es un trastorno neurológico severo que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva (generalmente en menos de 6 semanas). ⁽¹⁾

La encefalitis autoinmune (EA) comprende un grupo de trastornos inflamatorios no infecciosos del parénquima cerebral mediados por mecanismos inmunitarios que a menudo afectan a la sustancia gris cortical o profunda con o sin afectación de la sustancia blanca, las meninges o la médula espinal. ⁽⁵⁾

Los anticuerpos onconeuronales clásicos se dirigen contra agentes neuronales intracelulares pero recientemente, un grupo nuevo de anticuerpos contra la superficie celular neuronal y antígenos sinápticos asociados a diversos síndromes, se han descubierto. Los síndromes en este grupo se pueden tratar con éxito con inmunoterapia y a menudo no se asocian con tumores subyacentes. ⁽⁶⁾

Los niños con encefalitis autoinmune (EA) se presentan con inicio agudo o subagudo de síntomas neuropsiquiátricos debido a una respuesta inmunitaria anormal del sistema nervioso central (SNC). ⁽⁷⁾

Un número de diversos anticuerpos se han descrito en niños con EA. Actualmente, los auto anticuerpos más comunes en niños se dirigen al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), a la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) y la descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65). También se reconoce que no todos los niños con un fenotipo clínico de EA tienen un auto anticuerpo conocido. ^(7, 8, 9)

El diagnóstico es desafiante, especialmente en niños debido a la complejidad de los cambios de comportamiento normales durante la infancia y la capacidad limitada de los niños más pequeños para describir sus síntomas. En comparación con los adultos, los niños pueden mostrar diferencias importantes en los síntomas, hallazgos paraclínicos, comorbilidades, respuesta al tratamiento y pronóstico. ⁽⁷⁾

Hay una necesidad urgente de reconocer la EA pediátrica ya que el retardo en el inicio del tratamiento empeora el pronóstico y aumenta el riesgo de déficits neurocognitivos permanentes. ⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA

PANORAMA ACTUAL EN PEDIATRIA

En los últimos años, un número cada vez mayor de anticuerpos contra la superficie neuronal o antígenos sinápticos se han reconocido por ejemplo el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha demostrado que la mayoría de estos anticuerpos de superficie son probablemente patógenos y se cree que median formas de EA más sensibles a la inmunoterapia y tienen menos asociación con los tumores. ^(1,5)

El conocimiento del rápido avance de nuevos anticuerpos y de sus síndromes asociados ha creado un campo nuevo y cada vez mayor en la neurología autoinmune. Sin embargo, los avances en el laboratorio no han ido acompañados de avances en la práctica clínica, lo que ha generado una gran brecha de conocimientos y muchas preguntas sin respuesta sobre el tratamiento agudo y a largo plazo de la EA. ^(1,5)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico clínico puede ser desafiante. Inicialmente, los síntomas de diferentes tipos de EA pueden sobreponerse. Ocasionalmente, las combinaciones de cefalea, hipertermia leve y pleocitosis en LCR también pueden inducir al error en el tratamiento antiviral empírico o antibiótico hasta que se completen los resultados de la encefalitis infecciosa, o el diagnóstico suele retrasarse y confundirse con enfermedades psiquiátricas. ⁽⁶⁾

El diagnóstico diferencial más importante a descartar es la encefalitis infecciosa. Si la sospecha clínica es alta, se debe volver a realizar una PCR inicialmente negativa (por ejemplo, la PCR por VHS puede ser negativa cuando se realiza dentro de las 24 h de su inicio) ^(1,6)

Otros diagnósticos diferenciales incluyen encefalopatías metabólicas o endocrinas, trastornos psiquiátricos, síndrome neuroléptico maligno y enfermedades reumáticas (síndrome de Sjögren o lupus) ^(6,10).

Los criterios diagnósticos del Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 para la encefalitis de etiología presuntamente infecciosa o autoinmune requieren que los pacientes tengan un estado mental alterado que dure más de 24 horas sin que se haya identificado una causa alternativa. La confirmación de este diagnóstico requiere por lo menos 3 criterios menores, incluyendo fiebre en el plazo de 72 horas de presentación; resultados neurológicos focales del nuevo inicio; Leucocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR), anormalidad aguda en neuroimagen sugestiva de

encefalitis; o anomalías de EEG consistentes de encefalitis. Sin embargo, estos criterios no distinguen etiología autoinmune de la infecciosa. (7,11)

Más recientemente, un grupo internacional desarrolló los criterios de diagnóstico para el diagnóstico temprano de EA en los adultos, que requieren inicio subagudo de menos de 3 meses, déficits de la memoria de trabajo, de estado mental alterado, o de síntomas psiquiátricos; además por lo menos uno del siguiente: nuevos resultados focales del SNC, crisis epilépticas no explicados por un desorden preexistente, pleocitosis de LCR, y/o características de MRI sugestivas de encefalitis; y exclusión razonable de causas alternativas. (1)

Los siguientes síntomas sugieren una encefalitis autoinmune "probable" antes de la detección de anticuerpos:

1. Inicio subagudo (generalmente dentro de algunas semanas, pero menos de 3 meses) con el cambio en personalidad o alteración del estado de alerta y de síntomas que sugieren la implicación del sistema límbico incluyendo déficits de la memoria de trabajo, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas.
2. Al menos uno de los siguientes:
 - Un nuevo evento clínico focal del SNC
 - EEG con actividad epiléptica o de onda lenta
 - Pleocitosis del LCR
 - Hallazgos de resonancia magnética sugestivos de encefalitis: Señal hiperintensa en T2 /FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales o en áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación.
3. Exclusión razonable de causas alternativas. (1,12,13)

Estos criterios deben guiar a los médicos a realizar un diagnóstico temprano, que no depende del estado de los autoanticuerpos. Sin embargo, los tipos de

anticuerpos siguen siendo cruciales al momento de relacionarlos con comorbilidades, asociación de malignidad y pronóstico de la enfermedad. ⁽⁶⁾

CUADRO CLINICO

Típicamente, los niños con EA son previamente sanos, la presentación clínica incluye síntomas neuropsiquiátricos de instauración rápida. Los síntomas prodrómicos, incluida la fiebre, ocurren en más del 50% de los pacientes. La EA debe distinguirse del síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (CACEROLOS), donde los pacientes experimentan a menudo un curso remitente-recidivante con progresión rápida a la severidad máxima del síntoma y vuelta rápida a la función anterior durante horas o días, a veces sin terapia. ⁽⁷⁾

Las manifestaciones neurológicas son el estado de consciencia alterado, confusión, sueño perturbado, desordenes de movimiento y crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son las características más comunes y pueden ser la manifestación predominante, pueden ser focales o generalizadas y a menudo multifocales. Más de un tercio de los pacientes tienen movimientos anormales, como ataxia, corea, distonía, mioclono o temblor. Tanto las crisis epilépticas como los trastornos del movimiento pueden ser altamente refractarios a los tratamientos estándar. Se observa cierto grado de deterioro cognitivo en la inmensa mayoría de los pacientes con EA y se considera un síntoma cardinal. ⁽⁷⁾

La evaluación de los déficits de memoria en los niños pequeños puede ser un desafío; sin embargo, la regresión del desarrollo, la pérdida del lenguaje o las alteraciones del habla pueden presentarse en pacientes pediátricos ⁽⁷⁾

Los cambios de comportamiento, como los comportamientos repetitivos o estereotipados, la irritabilidad, la hiperactividad, la hipersexualidad, el insomnio y los arrebatos de ira, son comunes. Los síntomas psiquiátricos pueden variar desde cambios de humor y cambios leves de personalidad hasta psicosis fulminante y ocurren en más del 50% de los pacientes. ⁽⁴⁾

De acuerdo a lo reportado por Thaís Armangue y Cols (2013) en una revisión de datos clínicos, seguimiento a largo plazo y estudios inmunológicos en 20 pacientes pediátricos con encefalitis del receptor del anti-N-metilico-D-aspartato (NMDAR) se reportó que la edad mediana de los pacientes era 13 años (8 meses-18 años), 70% eran femeninos. En 12 pacientes (60%) los síntomas iniciales eran neurológicos, generalmente discinesias o crisis epilépticas, y en el otro 40% psiquiátricos. Al mes de la enfermedad, todos los pacientes tenían movimientos involuntarios y alteraciones del comportamiento y del discurso. Posterior al tratamiento y seguimiento a mediano plazo durante 17.5 meses, el 85% tenía recuperación substancial y 10% déficit moderado o severo. ⁽³⁾

Nicole R. Florance y Cols. Informaron sobre las características clínicas de la encefalitis anti NMDAR, se analizaron 81 pacientes con encefalitis autoinmune de los cuales 32 (40%) eran menores de 18 años. Los síntomas prodrómicos tales como fiebre, dolor de cabeza, síntomas respiratorios superiores, vomito, o diarrea fueron observados en el 48% de pacientes. Veintiocho pacientes presentaron cambios de humor, comportamiento, o de la personalidad. Además de síntomas psiquiátricos, seis pacientes tenían crisis epilepticas tempranas, y tres tenían hipersomnia, enuresis, dolor del miembro, entumecimiento o discinesias. La

mayoría de los pacientes llegaron a ser cada vez más ansiosos o agitados, a veces combativos y paranoicos, con risas y llanto inadecuado, y reducción progresiva del discurso. Las alucinaciones visuales o auditivas eran comunes. En el momento de la admisión, 17 pacientes tenían problemas graves del habla, incluida la reducción de la producción verbal o mutismo, murmullos o perseverancia. Durante el curso de la enfermedad el 77% de pacientes desarrollaron crisis epilépticas y el 84% desórdenes de movimiento, el 86% presentó inestabilidad autonómica predominantemente taquicardia, hipertermia e hipertensión. El 23% requirió intubación por hipoventilación central. ⁽⁴⁾

En una revisión sistemática de Encefalitis autoinmune en América Latina por Gabriel de Albuquerque Vasconcelos y Cols. que incluyó 379 pacientes se reportó que los pacientes con encefalitis anti-NMDA eran en su mayoría niños y adolescentes < 18 años (73,81%), la mayoría tenía algún síntoma psiquiátrico en la presentación inicial (N = 102; 67,11%), principalmente agitación psicomotora e irritabilidad. Los casos asociados con desencadenantes conocidos se debieron a la infección por el virus de Epstein-Barr (1 caso en Brasil), chikungunya (1 caso en Brasil), micoplasma (5 casos en Argentina), virus del herpes humano 7 (5 casos en México), herpes humano 6 (1 caso en México) e infección por varicela-zóster (1 caso en Costa Rica y 2 casos en Chile) . ⁽⁷⁾

Los niños con EA probablemente difieren de los adultos en sus presentaciones clínicas debido a la evolución de los circuitos neuronales, la cantidad de neurorreceptores y la mielinización durante el desarrollo normal. Los niños con EA son más propensos a presentar síntomas neuropsiquiátricos multifocales, en lugar

de síndromes clínicos aislados. Los niños con encefalitis asociada a anti-NMDAR tienen más probabilidades de presentar anomalías del movimiento, agitación, insomnio, crisis epilépticas, déficits del habla, ataxia y/o hemiparesia, mientras que los déficits de memoria, las manifestaciones psiquiátricas y la hipoventilación central son más comunes en adultos con el mismo anticuerpo. ⁽⁷⁾

SÍNDROMES CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS

El prototipo de encefalitis mejor reconocido es el subtipo NMDA-R. Alrededor del 80% de los pacientes son jóvenes y del sexo femenino (mediana de 20 años). Por lo general, los síntomas surgen en etapas. Los pacientes desarrollan generalmente síntomas prodrómicos virus-like, con dolores de cabeza, letargo y fiebre, seguidos por cambios de comportamiento progresivos, déficits de memoria, confusión, y psicosis en el plazo de 2 semanas. ^(10,14)

Esto progresa a problemas del lenguaje, ataques epilépticos, trastornos del movimiento y, eventualmente, encefalopatía global y desregulación de las funciones autonómicas pueden ocurrir, con complicaciones graves como hipertermia, arritmias cardíacas, inestabilidad de la presión arterial o coma (debido a la disminución de la influencia NMDA-R en el tronco encefálico), que requieren el manejo de la unidad de cuidados intensivos. Los tumores se pueden encontrar en una tercera parte de los pacientes. Las mujeres en edad reproductiva se ven afectadas principalmente debido a un teratoma ovárico, mientras que, en los ancianos, es más a menudo un carcinoma. Dependiendo del diagnóstico temprano, el comienzo del tratamiento completo y el tiempo hasta la extirpación del tumor, la recuperación completa generalmente toma hasta 18 meses. ⁽¹⁴⁾.

La encefalitis anti-AMPA-R típicamente progresa rápidamente. Los pacientes tienen un alto riesgo de tumores subyacentes (pulmón, mama o timo). La inmunoterapia es a menudo exitosa inicialmente, pero las recaídas ocurren con frecuencia ⁽⁶⁾.

La encefalitis anti-GABA_B presenta crisis epilépticas tempranas y frecuentes o estado epiléptico. Algunos pacientes pueden exhibir ataxia y síndrome opsoclonus-mioclonos. El síndrome suele responder bien a la inmunoterapia ⁽⁶⁾.

La encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rico en leucina (LGI-1) son hipernatremia y disturbio del sueño con movimientos oculares rápidos. Antes del síndrome de la encefalitis, los pacientes tienen con frecuencia crisis epilépticas focales distónicas faciobraquiales. A menudo son refractarias al tratamiento anticonvulsivo, pero mejoran con inmunoterapia, responden más rápidamente al principio de la inmunoterapia, aunque el resultado a largo plazo tiende a ser menos favorable. Los tumores asociados son carcinoma bronquial y timoma. ^(6,15)

La encefalitis de anticuerpo GABA tiene un alto riesgo de crisis epilépticas graves y a menudo estado epiléptico intratable, que requiere coma farmacológicamente inducido. La RMN a menudo muestra lesiones hiperintensas fuera del sistema límbico, en contraste con todas las demás formas ^(6,16)

La encefalitis contra el receptor metabotrópico de glutamato5 (mGLUR5) se han encontrado en pacientes con linfoma de Hodgkin y síndrome de Ofelia (encefalitis límbica con déficits de memoria predominantes) y los anticuerpos contra mGLUR1

en ataxia cerebelosa. La inmunoterapia es a menudo exitosa y se logran recuperaciones completas ^(6,17).

AIE asociado a anticuerpos contra antígenos intracelulares

Este grupo incluye los anticuerpos onconeuronales clásicos (por ejemplo, anti-Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta y Amphiphysin) con sus síndromes bien caracterizados. ⁽⁶⁾

Los títulos altos del anticuerpo contra GAD65, un antígeno intracelular no-paraneoplásico, se asocian a diversos síntomas neurológicos incluyendo encefalitis límbica, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa. También son comunes en el síndrome de la persona rígida. Por lo general, no hay un tumor subyacente. Los títulos bajos de anticuerpos GAD también pueden ocurrir en pacientes sanos y en hasta el 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ^(1,6).

Herramientas de diagnóstico

Los mecanismos fisiopatológicos y las características clínicas son cada vez más reconocidos e indican disfunción del hipocampo en la mayoría de estos síndromes. ⁽¹⁸⁾

En pacientes con encefalitis límbica paraneoplásica, se observaron lesiones hiperintensas T2 uni o bilaterales en los lóbulos temporales mediales, incluido el hipocampo y fueron acompañados de alteraciones extra límbicas cortical y subcortical hasta en un 40%.⁽¹⁸⁾

Se observó en el 15-25% de los pacientes realce de contraste con gadolinium como indicador de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, en pacientes con anticuerpos onconeuronales, inicialmente se observó edema de las

estructuras del lóbulo temporal medial y seguido de atrofia progresiva, mientras que hiperintensidad persistió en la mayoría de los pacientes. Esta atrofia posinflamatoria del hipocampo contribuye al deterioro persistente de la memoria y a la discapacidad neurológica observada en la enfermedad crónica. La tomografía por emisión de positrones (PET) aumenta significativamente la sensibilidad a las anomalías en los límites límbicos y puede mostrar hipo o hipermetabolismo incluso en casos temporales de apariencia normal. La FDG-PET muestra con más frecuencia anomalías extralímbicas (principalmente hipermetabolismo) en el tronco encefálico, el cerebelo o la corteza cerebral. ⁽¹⁹⁾

La mayoría de los pacientes con encefalitis NMDAr (66%) tienen hallazgos normales de imágenes de RMN cerebral, y el 44% restante tiene una amplia variación en la distribución y grado de cambios de señal hiperintensa T2-FLAIR en todo el cerebro. ⁽²⁰⁾

Los estudios de cohortes informaron anomalías en la resonancia magnética solo en 23–50% de los pacientes. Pueden involucrar el frontal, parietal y corteza temporal medial, aunque también se ha informado que afecta la circunvolución del cíngulo, cerebelo y tronco encefálico. ⁽¹⁹⁾

El EEG es altamente sensible y rara vez normal en la encefalitis. Los criterios diagnósticos recientemente introducidos para la encefalitis autoinmune incluyeron crisis epilépticas de nueva aparición. ⁽²⁰⁾

Los hallazgos de EEG en el contexto de la encefalitis autoinmune van desde la desaceleración generalizada y disfunción en la mayoría de los casos hasta

hallazgos distintivos en algunas etiologías. Los criterios reconocen que el EEG puede ocasionalmente detectar patrones que son únicos para ciertas formas de encefalitis. Un patrón electrográfico llamado "cepillo delta extremo" se encuentra en casi el 30% de los casos de encefalitis NMDA, y aunque la especificidad real aún no se determina con precisión, se cree que este patrón tiene un valor pronóstico. ⁽²⁰⁾

El EEG característico en el anti-N-metil-D-aspartato AE, denominado cepillo delta extremo, identificado como actividad delta rítmica generalizada más actividad rápida ⁽²¹⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento de encefalitis autoinmune tiene como objetivo detener los procesos inmunológicos causantes de la enfermedad y tratar las secuelas de la encefalitis. Las neoplasias malignas existentes deben eliminarse y tratarse adecuadamente lo antes posible para eliminar el "antígeno" causante. Hay 2 objetivos principales en el tratamiento de la encefalitis autoinmune: ⁽²²⁾ disminuir la inflamación y controlar los síntomas de la enfermedad para minimizar las lesiones en curso. ⁽²³⁾ Es importantísimo recalcar el hecho que el tratamiento no es específico para las características o el subtipo de encefalitis autoinmune. ⁽²⁴⁾

Terapia de primera línea

La terapia de primera línea consiste en corticosteroides más inmunoglobulina IV (IgIV) y/o plasmaféresis/ inmunoadsorción, que en conjunto se le conoce como inmunoterapia. ⁽²⁵⁾ Se recomienda iniciar la terapia de primera línea una vez que se

establece un diagnóstico de encefalitis probable, dada la gravedad de la encefalitis autoinmune. Los resultados posteriores a las inmunoterapias son generalmente buenos, independientemente de la identificación de los autoanticuerpos. ^(23,26)

Los resultados se reflejan en buenos resultados neurológicos en la mayoría de niños. Se recomienda iniciar la inmunomodulación después de descartar causas infecciosas comunes. ^(23,24) El tiempo de recuperación es variable. Algunos pacientes requieren 18 meses o más para mostrar recuperación. ⁽²³⁾

Corticosteroides

Los corticosteroides se unen a los receptores de glucocorticoides intracelulares y suprimen la transcripción de múltiples genes proinflamatorios que codifican citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas. Si bien es evidente a partir de las observaciones de la última década que los corticosteroides tienen efectos terapéuticos en los casos de encefalitis autoinmune, hay varias cuestiones que deben tenerse en cuenta en su uso. En primer lugar, la diferenciación entre encefalitis autoinmune y encefalitis infecciosa suele ser difícil en la fase aguda, lo que suele retrasar el inicio del tratamiento con corticoides. En segundo lugar, la reducción del número de células B circulantes por los glucocorticoides es mucho menor que la de las células T, y el efecto sobre el título de anticuerpos séricos también es limitado. En tercer lugar, junto con diversas complicaciones médicas, los corticosteroides pueden inducir o agravar síntomas psiquiátricos asociados con encefalitis autoinmune, como depresión, insomnio, agitación y psicosis. Los estudios clínicos y experimentales también indican los efectos neurotóxicos de los corticosteroides y su potencial para inducir la

neurodegeneración tras la exposición crónica. ⁽²⁸⁻³¹⁾ Como efectos adversos se han reportado: Diabetes, aumento del riesgo de infección, osteoporosis, cambios de comportamiento y estado de ánimo, necrosis avascular (cadera u otras articulaciones), aumento de peso, miopatía, úlceras gastrointestinales. ⁽³²⁾

IgIV

La IgIV es un producto sanguíneo extraído de la reserva de plasma recolectada de más de mil donantes. La IgIV proporciona anticuerpos contra una amplia gama de patógenos y se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva a los pacientes con inmunodeficiencia. La IgIV se puede usar como monoterapia en el tratamiento de la encefalitis autoinmune, pero se usa más a menudo después o en combinación con esteroides en dosis altas, o con PLEX, rituximab u otros agentes inmunoterapéuticos. IgIV tiene un mejor perfil de efectos secundarios que los corticosteroides y es más conveniente y rentable en comparación con PLEX. ^(31,28) Sin embargo, su eficacia comparable a la de otros agentes de primera línea y su beneficio clínico como terapia complementaria aún no se han establecido claramente. ^(25,30)

Recambio de plasma e inmunoadsorción

El recambio de plasma elimina eficazmente los autoanticuerpos y otras sustancias patológicas del plasma. El recambio de plasma también altera el sistema inmunitario al cambiar el número de linfocitos y su distribución, la función de las células T supresoras y los fenotipos de las células T colaboradoras. ^(28,29) Además, el recambio de plasma aumenta la proliferación de células productoras de anticuerpos

y esto podría aumentar la susceptibilidad de estas células a los agentes inmunosupresores y quimioterapéuticos. La inmunoadsorción es una forma refinada de recambio de plasma que permite la eliminación selectiva de Igs del plasma separado. Estudios recientes han demostrado que la inmunoadsorción podría ser una modalidad terapéutica eficaz como parte de la inmunoterapia de primera línea.

(30,31)

En comparación con el recambio de plasma, la inmunoadsorción permite una eliminación de proteínas más específica y evita las desventajas de la sustitución del plasma (p. ej., riesgo de infección o reacciones alérgicas) y el impacto en la coagulación. Todos los factores de coagulación se reducen significativamente en un 50-70% después de recambio de plasma, mientras que después de la inmunoadsorción, los factores individuales no se reducen o solo se reducen moderadamente. Los efectos secundarios documentados de la inmunoadsorción son inespecíficos y relacionados con las vías intravenosas. ⁽²⁵⁾

Terapia de segunda línea

Los pacientes con encefalitis autoinmune que no mejoran después de 10 a 14 días deben recibir tratamientos de segunda línea como rituximab o ciclofosfamida, o ambos. ^(32,33)

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado dirigido contra CD20, una glicoproteína que se encuentra principalmente en la superficie de las células B. Se usa ampliamente para tratar diversos trastornos autoinmunes y parece

ser eficaz en varios trastornos autoinmunes del SNC y del sistema nervioso periférico. El rituximab agota las células B naïve y de memoria a través de la toxicidad celular mediada por anticuerpos, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis. La terapia con rituximab aumenta el riesgo de reactivación de infecciones virales crónicas como la hepatitis B, y se deben considerar pruebas de detección serológicas antes de iniciar el tratamiento. ^(28, 31)

Debido a su perfil de seguridad relativamente favorable, rituximab se usa con más frecuencia como monoterapia en niños. ⁽³⁴⁾ Sin embargo, se han descrito como eventos adversos: Reacciones a la infusión, aumento del riesgo infeccioso, riesgo cardiovascular, reacciones mucocutáneas, ALT elevada, perforación gastrointestinal, edema, hipertensión, fiebre, fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, insomnio, erupción cutánea, prurito, náuseas, diarrea, aumento de peso. ⁽³²⁾

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la proliferación celular y afecta tanto a las células B como a las T. Junto con el rituximab. Es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado, así como un inmunosupresor para enfermedades renales y reumatológicas graves o potencialmente mortales, como vasculitis asociada a ANCA, nefritis lúpica y otras vasculitis sistémicas. Se trata de un agente de segunda línea en el tratamiento de encefalitis autoinmune. Sus efectos secundarios potencialmente graves, como mielosupresión, infertilidad, cistitis hemorrágica y un mayor riesgo de malignidad, reducen la prioridad de su uso. Sin embargo, su bajo costo (comparado con rituximab), la supresión directa de la

proliferación de linfocitos (a diferencia de los agentes de primera línea) y la mayor experiencia clínica acumulada de su uso (comparado con los agentes inmunoterapéuticos actualmente no incluidos en primera o segunda línea) contribuyen a la justificación de su uso en casos refractarios. ^(28,31).

Terapia alternativa

Tocilizumab

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria con efectos pleotróficos en una amplia gama de células, incluidos los neutrófilos, las células T, las células B y las células plasmáticas. IL-6 es un mediador clave en la supervivencia de plasmablastos y células plasmáticas. ⁽³¹⁾ Aunque la IL-6 no tiene un papel establecido en la patogenia de la encefalitis autoinmune, la IL-6 en LCR está elevada en la mayoría de los niños con encefalitis, incluida la encefalitis anti-NMDAR y la enfermedad asociada con anticuerpos MOG. ⁽³²⁾

Se descubrió que el tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, es eficaz para el tratamiento en niños, aunque se debe tener especial cuidado en el control de los recuentos de células, las enzimas hepáticas y los lípidos para prevenir la toxicidad. ⁽³¹⁾ Los eventos adversos de su uso incluyen: Reacciones a la infusión, aumento del riesgo de infección, toxicidad hepática, trombocitopenia, neutropenia, elevación de lípidos, perforación gastrointestinal, pancreatitis. ⁽³²⁾

Agentes ahorradores de corticoides

Los inmunosupresores orales como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo se pueden usar como agentes ahorradores de esteroides y tratamientos a largo plazo para las personas con enfermedad recidivante. ⁽³⁶⁾

Micofenolato mofetilo y azatioprina

Aunque rituximab y ciclofosfamida son los agentes de segunda línea más utilizados, los agentes orales Micofenolato mofetilo (MMF) o Azatioprina (AZA) también pueden ser útiles. Se ha reportado que estos medicamentos pueden ser útiles para los pacientes que han tenido beneficios significativos con la terapia de primera línea pero que no pueden reducir gradualmente los esteroides intravenosos y/o la IgIV sin recaer. ⁽³¹⁾

Los efectos adversos de azatioprina son: Toxicidad de la médula ósea, aumento del riesgo de infección, toxicidad hepática, aumento del riesgo de malignidad, reacciones de hipersensibilidad, náuseas / vómitos y diarrea, pancreatitis, miocarditis.

Mientras que para micofenolato de mofetilo se ha descrito: Toxicidad de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, neutropenia), teratogenicidad, aumento del riesgo de infección, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, hipertensión, aumento del riesgo de malignidad. ⁽³²⁾

Manejo en tipos específicos de encefalitis autoinmune

Hay pocas recomendaciones de tratamiento específicas para las diversas formas de encefalitis autoinmune. Los anticuerpos contra antígenos intracelulares como la encefalitis GAD pueden beneficiarse de una inmunoterapia más intensa en el momento del diagnóstico porque estos anticuerpos están asociados con un proceso

inflamatorio más destructivo que puede provocar lesiones extensas y deficiencias permanentes. La encefalopatía de Hashimoto es clásicamente muy sensible a los esteroides. La metilprednisolona IV se usa con mayor frecuencia, aunque también se informa prednisona oral. Dada la alta morbilidad asociada con las altas dosis diarias de esteroides orales, la metilprednisolona IV que se usa cada 2 a 4 semanas puede tolerarse mejor. ⁽²³⁾ Para la encefalitis por anticuerpos LGI1 se prefiere el tratamiento de primera línea con corticosteroides intravenosos u orales en dosis altas. Existe un umbral cada vez más bajo para el intercambio de plasma al inicio de la enfermedad, particularmente en pacientes con mayores grados de deterioro.

(20)

Manejo de sintomatología adicional

Debe administrarse un tratamiento sintomático junto con un tratamiento inmunosupresor. Los agentes sedantes se utilizan para inducir y mantener el sueño, aliviar la agitación y el desequilibrio emocional. Las benzodiazepinas, los antiepilépticos, la clonidina y el hidrato de cloral se utilizan comúnmente para este propósito. Es mejor evitar los neurolepticos debido a la alta incidencia de efectos adversos como rigidez y síndrome neuroleptico maligno. ⁽³⁸⁾

Manejo de la psicosis

A menudo, se requieren benzodiazepinas en grandes dosis para lograr una sedación adecuada. Muchos pacientes con encefalitis autoinmune necesitarán antipsicóticos para controlar la agitación y la psicosis. Una opción es evitar los agentes que reducen el umbral convulsivo (p. ej., clozapina y olanzapina) en

pacientes con convulsiones o que tienen un mayor riesgo de convulsiones (p. ej., pacientes con encefalitis límbica o cortical o que tienen descargas periódicas lateralizadas en el electroencefalograma. Los antipsicóticos que prolongan el intervalo QT (p. ej., ziprasidona y haloperidol intravenoso) deben usarse con precaución o evitarse en pacientes disautonómicos con bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco. En la encefalitis por anticuerpos contra NMDAR, los pacientes pueden ser particularmente sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos y pueden experimentar un empeoramiento de la catatonía y otros movimientos involuntarios o incluso desarrollar síndrome neuroléptico maligno. ^(39,40)

Manejo de crisis epilépticas

Las convulsiones pueden ser muy difíciles de controlar y con frecuencia se necesita un coma inducido farmacológicamente hasta que la enfermedad autoinmune remita. Hasta el momento, no hay evidencia de que un medicamento anticonvulsivo sea más eficaz que otros. ⁽²⁵⁾ Además de la inmunoterapia, los pacientes con encefalitis autoinmune con crisis epilépticas clínicas o electrofisiológicas pueden requerir tratamiento con medicamentos anticonvulsivos efectivos contra las crisis epilépticas focales. Sin embargo, en la encefalitis por anticuerpos inactivados por glioma rico en leucina-1 (LGI1), a pesar de que hay datos que muestran que los bloqueadores de los canales de sodio pueden ser los medicamentos anticonvulsivos más eficaces, está muy claro que la inmunoterapia es mucho más eficaz que los medicamentos anticonvulsivos en general. Los pacientes con estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés) requerirán coma inducido con midazolam, pentobarbital o propofol en una unidad de cuidados intensivos. Es

posible que los pacientes no necesiten medicamentos anticonvulsivos a largo plazo después de la resolución del ataque agudo. ⁽³⁹⁾

Manejo de los trastornos del movimiento

Los trastornos leves del movimiento en el contexto de encefalitis autoinmune no requieren una terapia sintomática específica, ya que pueden mejorar con la inmunoterapia sola. Los trastornos del movimiento graves, peligrosos o incapacitantes requerirán un tratamiento dirigido por la fenomenología. ⁽³⁹⁾

El manejo de los movimientos anormales puede incluir antiparkinsonianos como trihexifenidilo (iniciando dosis a 5 mg cada 24 horas, con un máximo de 15 mg/día); benzodiazepinas a dosis bajas (clonazepam, alprazolam, lorazepam con dosis de 0.1 mg/kg/día a 0.6 mg/kg/día); relajantes musculares del tipo baclofeno (iniciando a 10 mg/día con un máximo de 30 mg/día), los cuales pueden usarse hasta por 8 meses con la reducción gradual al mejorar la sintomatología. Recientemente, el uso de canabidiol ha dado buena respuesta para el uso de distonías y espasticidad, encontrándose mejoría de estos síntomas a los 180 días posterior del inicio del canabidiol, hasta en un 22% (pudiéndose iniciar dosis de 3 mg/k/día con progresión hasta 10 mg/k/día). ⁽⁴⁰⁾

La distonía grave puede tratarse con anticolinérgicos o relajantes musculares (p. ej., trihexifenidilo, baclofeno, respectivamente); las mioclonías, el síndrome de la persona rígida y la encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías pueden tratarse con benzodiazepinas; la catatonia puede responder al lorazepam intravenoso y/o a la terapia electroconvulsiva, aunque se desconoce la tasa de

recaída y el impacto cognitivo de esta última en pacientes con encefalitis autoinmune. ⁽³⁹⁾

Pronóstico

La recuperación clínica suele ser un proceso de varias etapas que se produce en el orden inverso al desarrollo de los síntomas. ⁽⁴¹⁾ Con un tratamiento temprano es más probable un mejor pronóstico, sin necesidad de ingreso en cuidados intensivos y encefalitis autoinmune no paraneoplásica. La respuesta al tratamiento y la tasa de recaída varían entre los pacientes con encefalitis autoinmune. La mitad de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR fracasan en la inmunoterapia inicial y pueden requerir opciones de tratamiento de segunda línea, con recaídas en el 12%. Las recaídas pueden ocurrir en el 31% de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 y en el 10% de aquellos con encefalitis anti-CASPR2, a veces años después del primer episodio. Aproximadamente el 33% de los pacientes con encefalitis anti-LGI1 quedan discapacitados, principalmente debido a problemas de memoria ⁽³³⁾

Tabla 1: Resumen del tratamiento

Tratamiento	Régimen
Inmunoterapia de primera línea	
Metilprednisolona	1 g al día, durante 3-5 días
Inmunoglobulina intravenosa	2 g / kg durante 5 días (400 mg / kg / día)
Intercambio de plasma / inmunoadsorción	1 sesión cada dos días durante 5-7 ciclos
Inmunoterapia de segunda línea	
Infusión IV semanal de rituximab	375 mg / m ² durante 4 semanas
Ciclofosfamida	750 mg / m ² mensuales durante 3-6 meses

Terapia alternativa

Tocilizumab	Inicialmente 4 mg / kg, seguido de un aumento mensual a 8 mg / kg según la respuesta clínica
Dosis bajas de interleucina-2 (aldesleucina)	1.5 millones de UI / día, 4 inyecciones subcutáneas con intervalo de 3 semanas

Agentes ahorradores de esteroides utilizados para la terapia de mantenimiento

Azatioprina	Inicialmente 1-1.5 mg / kg una vez al día o dividido dos veces al día, objetivo 2-3 mg / kg / día
Micofenolato de mofetilo	Inicialmente 500 mg dos veces al día, objetivo 1000 mg dos veces al día

Tomado de: Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1–19

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico inicial de encefalitis autoinmune puede ser desafiante ya que el espectro clínico de los diferentes tipos de EA pueden superponerse entre ellos, además del hecho de que la presentación clínica en niños difiere de los adultos, probablemente debido a la evolución de los circuitos neuronales, las densidades de neuro receptores y la mielinización durante el desarrollo normal. La mayoría de los estudios sobre encefalitis autoinmune se han realizado en países desarrollados y población adulta , cuyas variables sociodemográficas difieren de las de los países en vías de desarrollo y edad pediátrica, teniendo en cuenta que la necesidad urgente de reconocer la EA en el pediátrico porque los retardos del tratamiento empeoran el pronóstico y aumentan el riesgo de déficits neuro cognitivos permanentes, se justifica la conducción de una revisión bibliográfica para investigar particularidades en la presentación de la encefalitis autoinmune en esta población.

El avance rápido del conocimiento de nuevos anticuerpos y de sus síndromes asociados ha creado un campo nuevo y cada vez mayor de la neurología autoinmune. En edad pediátrica los anticuerpos implicados más frecuentemente son anti NMDA, teniendo disponible el recurso para la detección de los mismos en nuestro centro de investigación, y al ser este un centro receptor de muestras de todo el país, resulta interesante conocer la evolución clínica y correlación con resultados inmunológicos.

En relación al tratamiento la respuesta inmunitaria a los agentes inmunoterapéuticos de primera línea (corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, recambio plasmático e inmunoadsorción) es aceptable, pero aproximadamente la mitad o más

de los pacientes reciben inmunoterapia de segunda línea (rituximab y ciclofosfamida). Una proporción pequeña pero significativa de pacientes son refractarios a todas las terapias de primera línea de segunda línea y requieren tratamiento adicional. Las investigaciones actuales han mostrado alternativas prometedoras sin embargo el bajo número absoluto de pacientes involucrados requiere más evidencia para establecer estrategias de tratamiento adicionales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, el cuadro clínico de la encefalitis autoinmune ha ganado importancia en neurología. El amplio espectro de síntomas y síndromes plantea un gran desafío para los médicos en el diagnóstico. El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento adecuado es el paso más relevante en el manejo de los pacientes. Durante los últimos años, los avances en neuroinmunología han dilucidado las bases fisiopatológicas y han mejorado los conceptos de tratamiento.

En los últimos años, la autoinmunidad se ha reconocido cada vez más como una causa importante de encefalitis. Ahora se conocen muchos anticuerpos diferentes que se dirigen a antígenos en la superficie neuronal, y algunos de ellos están asociados con presentaciones clínicas características, aunque también se reconocen casos seronegativos. La encefalitis autoinmune puede imitar otras afecciones, incluidos los trastornos psiquiátricos primarios, particularmente al comienzo de la enfermedad. Debido a que el tratamiento inmunológico temprano de la encefalitis autoinmune mejora los resultados del paciente y, de hecho, muchos se recuperan bien, es importante reconocer estos síndromes de inmediato con el fin de instaurar un tratamiento adecuado y de manera temprana en la evolución de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las características clínicas y terapéuticas de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune presentados en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI con muestras de anticuerpos positivos?.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

Describir las características clínicas y neurofisiológicas de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI con muestras de anticuerpos positivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la edad y sexo de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
- Describir el cuadro clínico de pacientes en edad pediátrica con encefalitis autoinmune.
- Describir los hallazgos en estudios de neuroimagen de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico encefalitis autoinmune.
- Describir los hallazgos electroencefalográficos de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
- Determinar tipo de anticuerpos pacientes en edad pediátrica con diagnóstico encefalitis

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo obteniendo los datos del expediente clínico físico y/o electrónico de pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de EA y con resultado confirmatorio de anticuerpos en relación a EA procesados en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría de “Silvestre Frenk Freud” del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

- Diseño de estudio: Descriptivo, transversal.

UNIVERSO O POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de encefalitis autoinmune y muestra positiva de anticuerpos relacionados con encefalitis autoinmune procesados en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos de edad entre 0 y 17 años de edad

Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune que cuenten con muestra positiva de anticuerpos relacionados a encefalitis autoinmune.

Pacientes que cuenten con resumen clínico que incluya características clínicas, imagenológicas y reporte de EEG del paciente.

Tipo de muestreo:

Se incluyeron todos los pacientes 0 a 17 años de quienes se obtuvieron resultados de anticuerpos positivos para encefalitis autoinmune realizados en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, por lo que la probabilidad que tuvo la población de estudio de ser seleccionado no fue conocida y el muestreo se determinó como no probabilístico, por conveniencia. Los pacientes de estudio fueron reclutados de manera consecutiva y sin ceguedad.

VARIABLES

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Condición biológica de acuerdo a las características de genitales que puede ser masculinos y femeninos	Características físicas que distinguen al hombre de la mujer.	Cualitativa,	Nominal, dicotómica	1) Masculino 2) Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Número de años cumplidos de acuerdo a fecha de nacimiento	Cuantitativa	discreta	Numero entero positivo
Edad al diagnóstico	Tiempo cronológico transcurrido al diagnostico	Intervalo cronológico en años cumplidos a partir de la fecha del diagnóstico.	Cuantitativa	discreta	Número entero positivo
Días de estancia hospitalaria	Numero de días que en promedio permanece un paciente hospitalizado.	Números de días de estancia hospitalaria consignados en expediente.	Cuantitativa	discreta	Numero enteros positivos
Espectro clínico					
Síntomas psiquiátricos	hallazgos objetivos realizados por el médico que engloban una amplia gama de afecciones de la salud mental como trastornos que afectan el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento.	Que completa criterios diagnósticos de acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye trastorno del comportamiento, cambios de personalidad, agitación psicomotriz, psicosis.	Cualitativa	Nominal	1. Trastornos que afectan el estado de ánimo 2. Alteraciones conductuales (Agresividad, irritabilidad) 3. agitación psicomotriz 4. Alucinaciones visuales y/o auditivas

					5.Ideas delirantes 6. ninguna
Alteraciones del habla	hallazgos objetivos realizados por el médico que implican dificultades en la adquisición del lenguaje tanto a nivel de comprensión como de expresión oral	Que completa criterios diagnósticos de acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye mutismo, reducción producción verbal, perseverancia.	Cualitativa	Nominal	1.mutismo, 2.Reducción producción verbal 3.perseverancia 4.Ninguno
Trastorno del movimiento	grupo de trastornos en los que se deteriora la regulación de la actividad motora y se presentan alteraciones en la forma y la velocidad de los movimientos corporales, sin que se vean afectadas directamente la fuerza, la sensación o la función cerebelosa.	De acuerdo al Consorcio Internacional de Encefalitis 2013 que incluye corea, distonia, mioclono o temblor.	Cualitativa	Nominal	1.Movimientos extra piramidales (disfonías, coreoatetosis, discinecias) 2.Ataxia 3.Rigidez 4.Temblor 5.Ninguna
Síndrome catatónico	síndrome neuro psiquiátrico caracterizado por anomalías motoras, que se presentan en asociación con alteraciones en la consciencia, el afecto y el pensamiento.	De acuerdo a los criterios de Brush y Francis con dos signos positivos en los siguientes rubros: Emoción, Inmovilidad/estupor, mutismo, Llamativo, muecas, Postura/catalepsia, Ecopraxia/ecolalia, estereotipia, Manierismos,	Cualitativa	Nominal	1. si 2. no

		Verbigeración, rigidez, negativismo, Flexibilidad cerosa			
Crisis epilépticas	Contracción intensa e involuntaria de los músculos del cuerpo, de origen patológico.	De acuerdo a la liga internacional de epilepsia 2017 , aparición transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro	Cualitativa	Nominal	1.crisis inicio generalizado 2.crisis de inicio focal 3. estado epileptico 4.ninguna
Hallazgos de EEG	Estudio de neurofisiología que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, vigilia y sueño.	De acuerdo al Consorcio de encefalitis 2013 con hallazgos de EEG con presencia de enlentecimientos inespecíficos, ondas lentas y actividad epileptiforme.	Cualitativa	nominal	1.lentificación focal hemisférica 2.Actividad delta-theta generalizada 3.Actividad epileptiforme focal 4. Actividad epileptiforme generalizada 5. Actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada 6. Sin alteraciones
Hallazgos de LCR	Líquido cefalorraquídeo obtenido a través de punción lumbar al cual se le realizó análisis citoquímico.	De acuerdo al Consorcio de encefalitis 2013 LCR con > 5 células	cualitativa	Nominal dicotómica	1. Inflamatorio 2.No inflamatorio
Hallazgos de IRM	Resultado de imágenes obtenidas a través de radiación ionizante	De acuerdo al Consorcio de encefalitis 2013 con hallazgos en señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente	Cualitativa	Nominal	1. señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente

		restringida a uno o ambos lóbulos temporoales mediales o areas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación.			restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales 2. señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación. 3. ninguna
Tipo de anticuerpo	Proteina producida por el sistema inmunitario del organismo en forma de antígenos.	Reporte de resultados de anticuerpos en expediente clinico	Nominal	politémica	1.) Anti NMDA 2.) Antil GAD65 3.) Anti GLUR5 4.) Anti AMPA 5.) Anti LGI-1

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General en Salud en materia de la investigación, artículo 17, se considera un estudio con riesgo mínimo.

El presente estudio se realizó en población vulnerable (menores de edad).

Con procedimientos apegados a las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

La información obtenida fue resguardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas, esto con la finalidad de garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados no se dará información que pudiera revelar la identidad del paciente. La identidad será protegida mediante la asignación de un número consecutivo que utilizaremos para identificar los datos del paciente, utilizando ese número en lugar de su nombre.

La información fue recabada por la residente de neurología pediátrica la Dra. Diana Araceli Estrada García en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, no ejerce ningún tipo de influencia sobre manejo y tratamiento de los pacientes.

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en Salud del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro: 2015-3603-78.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Se contó con la residente de neurología pediátrica Diana Araceli Estrada y los asesores de tesis expertos en la materia; Dra Araceli Reyes Cuayahuitl, Neuróloga Pediatra, Neurofisiología clínica, asesora metodológica. Dra Sandra Orozco Suarez centro de investigación de enfermedades neurológicas hospital de especialidades CMN SIGLO XXI

RECURSOS FÍSICOS

Se contó con el apoyo de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

RECURSOS MATERIALES

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos de los pacientes para recabar la información, así como material de cómputo y material de papelería, programa estadístico.

FINANCIAMIENTO

No se requirió financiamiento ya que el hospital contaba con los recursos necesarios para la realización del proyecto de investigación, no se tomaron muestras de laboratorio ni se administró ningún tratamiento adicional al paciente. No se generaron gastos extras que corrieran a cargo de los investigadores.

FACTIBILIDAD

La Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAЕ) del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI cuenta con experiencia y certificación a nivel nacional al ser el principal receptor de muestras séricas y de LCR para detección de anticuerpos relacionados a encefalitis autoinmune en pacientes con sospecha clínica. Los pacientes seleccionados con diagnóstico de encefalitis autoinmune del hospital de pediatría Siglo XXI cuyas muestras tienen resultado positivo de anticuerpos cuentan con expediente completo físico y/o electrónico de donde se obtuvo la información. Por lo que se consideró que el número de pacientes requeridos para el estudio era factible.

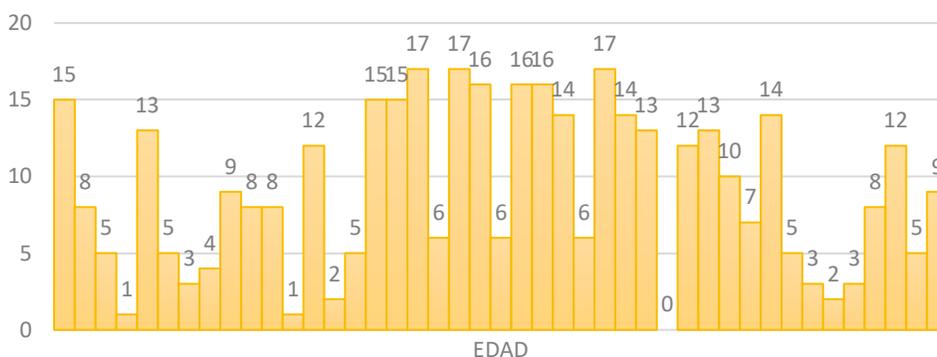
RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes que recibieron atención en Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” centro médico nacional siglo XXI con diagnóstico de encefalitis autoinmune que cumplieron con los criterios de inclusión, encontrándose en un rango de edad de 1 a 17 años, con mediana de 8 años y cuya distribución de género fue 69.7% (n=30) mujeres y 30.2% (n=13) hombres.

Cuadro 1: Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes estudiados

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad	43	0	17	9.07	5.239

Gráfica 1: Histograma de la edad de los pacientes estudiados

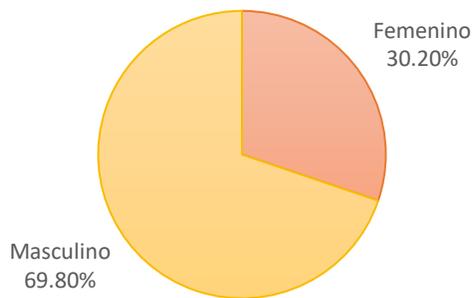


La edad de los pacientes presentó una media de 9.07 ± 5.23 años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 17 años.

Cuadro 2: Distribución por sexo de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Femenino	30	69.8%
Masculino	13	30.2%
Total	43	100.0%

Gráfica 2: Distribución por sexo de los pacientes estudiados



La edad al diagnóstico presentó una media de 8.63 ± 5.27 años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 17 años y el promedio de los días de estancia intrahospitalaria fue de 36.58 días, rango de 10 a 108 días.

Cuadro 3: Estadísticos descriptivos de la edad al diagnóstico y días de estancia intrahospitalaria. de los pacientes estudiados

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Edad al diagnóstico	43	0	17	8.63	5.27
Días de estancia intrahospitalaria	43	10	108	36.58	20.561

Dentro de las manifestaciones clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune de manera frecuente se presentan las de tipo psiquiátrico, por lo que se decidió analizar este rubro de manera específica enumerando los síntomas psiquiátricos descritos en la literatura encontrando que el más frecuente fue alteraciones de tipo conductual (agresividad) representando el 81.39% (n=359, seguido en orden descendente agitación psicomotriz en el 53.49% (n=23), los trastornos que afectan el estado de ánimo en el 34.88% (n=15), alucinaciones visuales y/o auditivas

20.93% (n=9) e ideas delirantes en 6.97% (n=3), como se muestra en el siguiente cuadro y gráfica.

Cuadro 5. Distribución por síntomas psiquiátricos de los pacientes estudiados

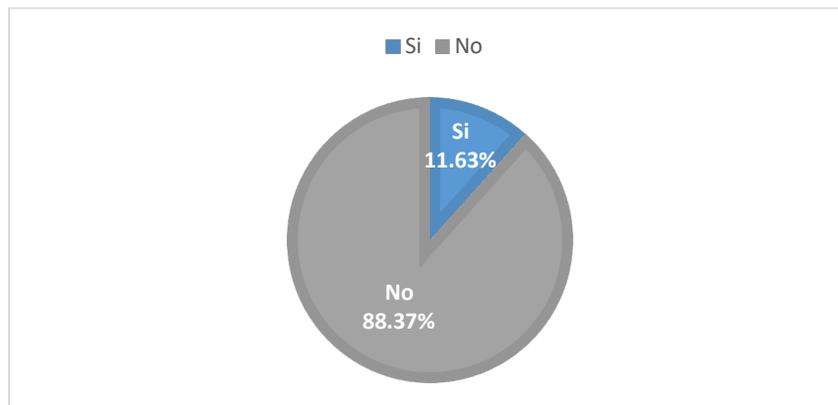
	n	Porcentaje
Trastornos que afectan el estado de ánimo	15	34.88%
Alteraciones conductuales (Agresividad)	35	81.39%
Agitación psicomotriz	23	53.49%
Alucinaciones visuales y/o auditivas	9	20.93%
Ideas delirantes	3	6.97%
Ninguno	0	0%

Gráfica 4. Distribución por síntomas psiquiátricos de los pacientes estudiados



Dependiendo la literatura consultada la catatonia se engloba dentro de las características clínicas de los pacientes con encefalitis autoinmune, incluso como marcador de gravedad y mayor frecuencia de recaídas principalmente cuando se encuentra relacionada a psicosis, pero, en la muestra obtenida se observó que el síndrome catatónico solo se presentó en el 11.63% (n=5).

Gráfica 6: Distribución por síndrome catatónico de los pacientes estudiados

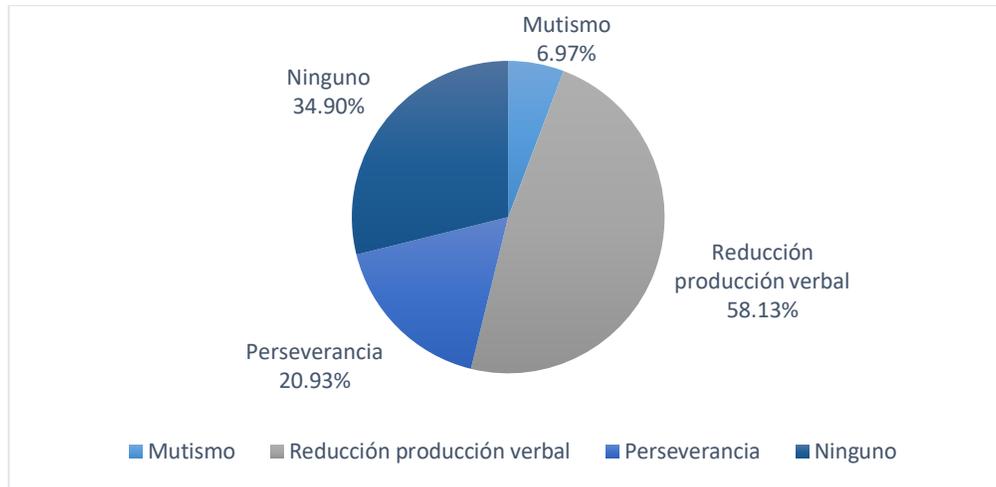


Otro síntoma predominante en los pacientes con encefalitis de origen autoinmune es la alteración del lenguaje en sus diferentes presentaciones en nuestra población se encontró que la reducción de la producción verbal se presentó en más de la mitad de los pacientes (58.13%, n=25) seguido en orden descendente por perseverancia 20.93% (n=9) y mutismo en 6.97% (n=3), aún así en el 20.93% (n=9) de los pacientes no se reportó ningún trastorno del lenguaje.

Cuadro 6: Distribución por alteraciones del habla de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Mutismo	3	6.97%
Reducción producción verbal	25	58.13%
Perseverancia	9	20.93%
Ninguno	9	20.93%

Gráfica 5. Distribución por alteraciones del habla de los pacientes estudiados



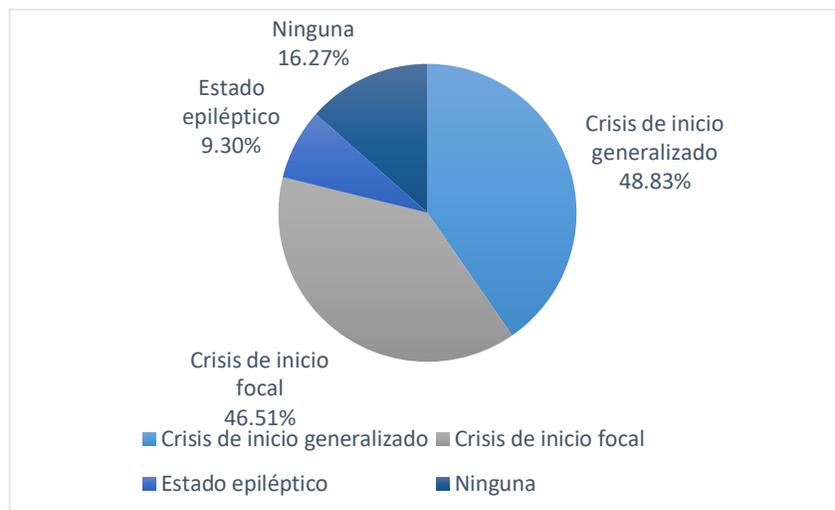
La población pediátrica tiene particularidades en la presentación clínica, en la parte motora los trastornos del movimiento resultan ser un síntoma predominante siendo el más frecuente los de origen extrapiramidal 34.88% (n=15), seguido de ataxia y temblor en el 2.32% (n=1) cada uno, la rigidez se reporta en sujetos de otro rango de edad, sin embargo, en nuestra muestra no se describe en ningún paciente con la misma, no obstante en el 62.79% (n=27) no se registró ninguna de las alteraciones previamente descritas, como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 7 : Distribución por trastorno del movimiento de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Movimientos extra piramidales	15	34.88%
Ataxia	1	2.32%
Rigidez	0	0.0%
Temblor	1	2.32%
Ninguno	27	62.79%

De acuerdo a la evolución, uno de los síntomas tardíos que se presentan en la EA son las crisis epilépticas en nuestra población la más frecuente fueron crisis de inicio generalizado representando el 48.83% (n=21), seguido de crisis de inicio focal en el 46.51% (n=20), los pacientes con estado epiléptico se registraron únicamente en el 9.3% (n=4). El 16.27% de los pacientes no presentó ningún tipo de crisis epiléptica. Como se observa en el siguiente gráfico.

Gráfica 7: Distribución por crisis epilépticas de los pacientes estudiados



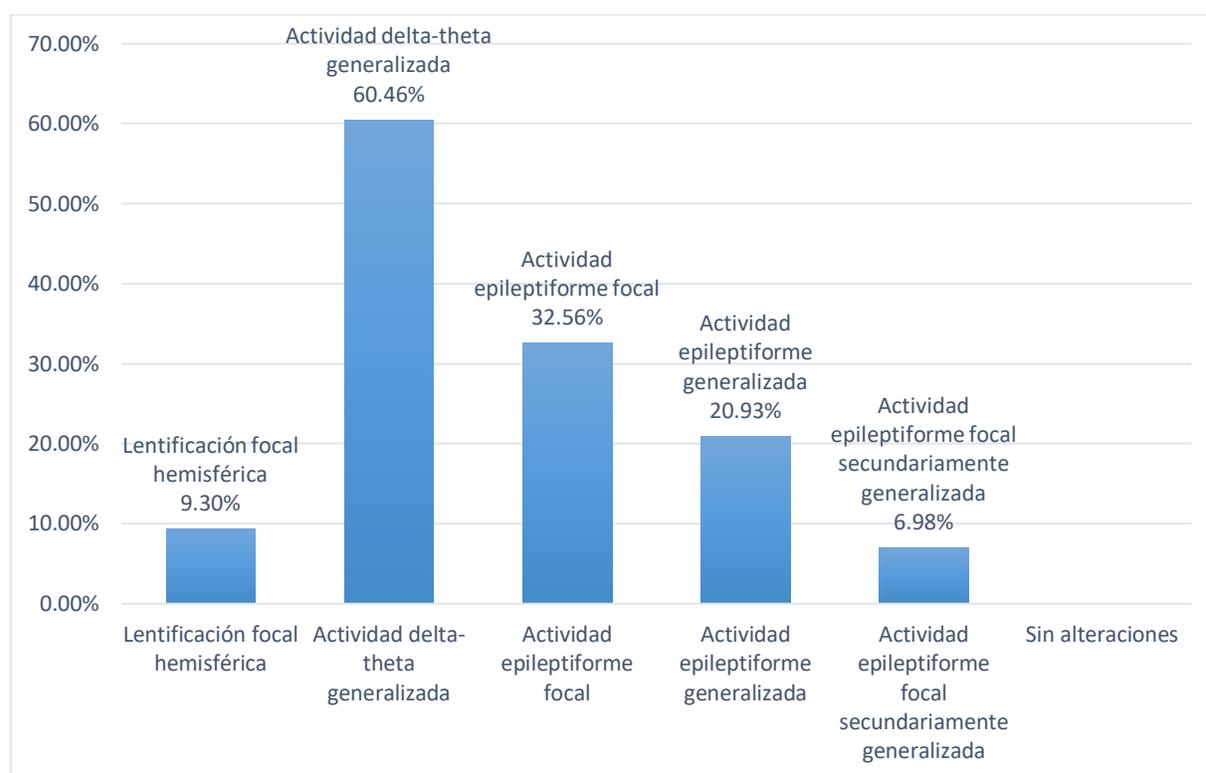
El electroencefalograma es una herramienta útil para valorar la actividad cortical, siendo anormal en la mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune, con hallazgos característicos como los delta brush o anomalías asimétricas, pese a ello, en la población estudiada se encontró actividad delta-theta generalizada en el 60.46% (n=26) de los pacientes, seguida por actividad epileptiforme focal (32.56%, n=14) actividad epileptiforme generalizada (20.93%, n=9), lentificación focal hemisférica (9.3%, n=4) y actividad epileptiforme focal secundariamente

generalizada (6.98%, n=3) ningún electroencefalograma fue normal, como se muestra enseguida.

Cuadro 8 : Distribución por hallazgos de EEG de los pacientes estudiados

	n	Porcentaje
Lentificación focal hemisférica	4	9.3%
Actividad delta-theta generalizada	26	60.46%
Actividad epileptiforme focal	14	32.56%
Actividad epileptiforme generalizada	9	20.93%
Actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada	3	6.98%

Gráfica 8: Distribución por hallazgos de EEG de los pacientes estudiados



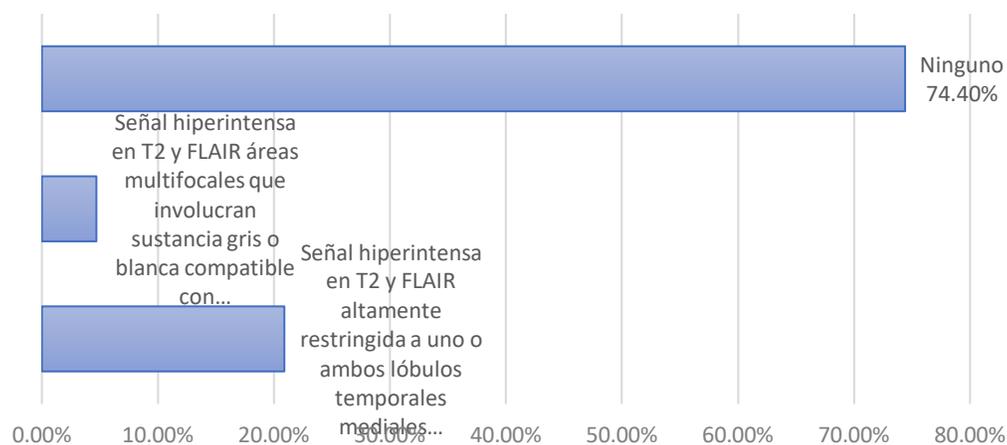
Las hiperintensidades en la región temporal y frontal son hallazgos frecuentes y que orientan al diagnóstico de encefalitis autoinmune, sin embargo, en nuestra

población se encuentre estudio normal en el 74.4% (n=32), incremento de la señal en T2 y FLAIR restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales en el 20.9% (n=9), por último, señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación en el 4.7% (n=2), como se muestra en el siguiente cuadro.

Cuadro 9: Distribución por hallazgos de IRM de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales	9	20.93%
Señal hiperintensa en T2 y FLAIR áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación	2	4.65%
Estudio de imagen normal	32	74.44%

Grafica 10: Distribución por hallazgos de IRM de los pacientes estudiados



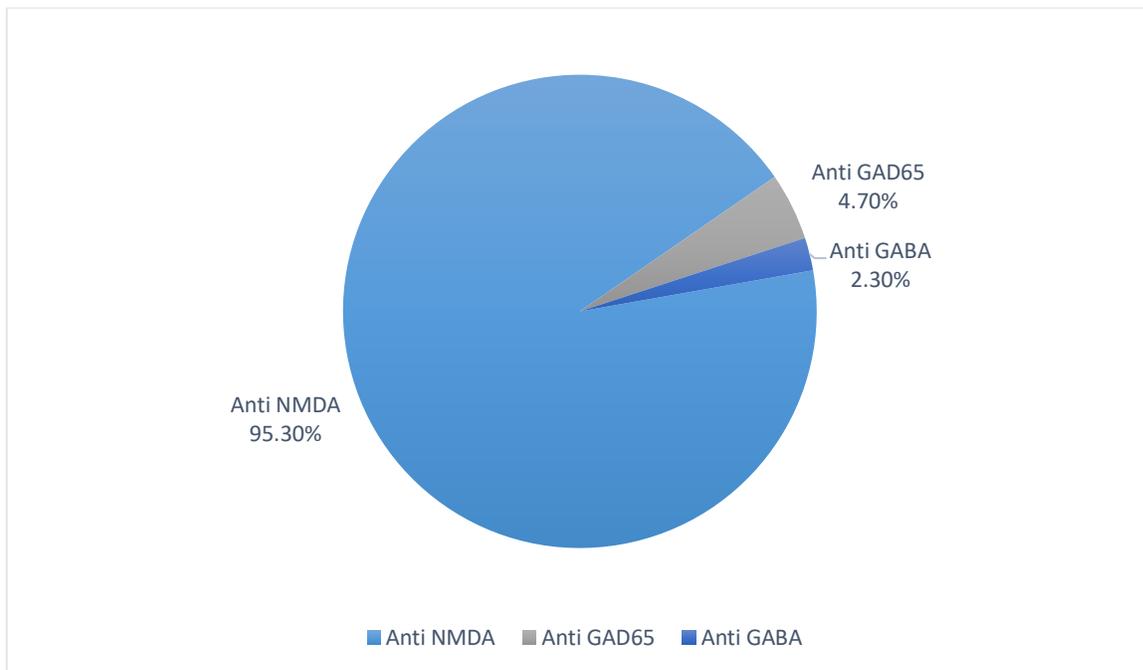
La obtención de líquido cefalorraquídeo es de gran importancia ya que nos ayuda a identificar la causa de la encefalitis, sin que la normalidad de sus componentes excluyan el diagnóstico, en el EA es vital para el diagnóstico etiológico, para la identificación de anticuerpos, en los sujetos de estudio se encontró que el 69.7%

(n=30) se encontro normal y en el 30.2% (n=13) con características inflamatorias. Y de acuerdo al tipo de anticuerpo, el más frecuente fue Anti NMDA el el 95.3% (n=41) de la población, seguido de anti GAD65 con el 4.7% (n=2), y por último anti GABA con el 2.3% (n=1).

Cuadro 11: Distribución por tipo de anticuerpo de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Anti NMDA	41	95.3%
Anti GAD65	2	4.7%
Anti GABA	1	2.3%

Gráfica 10: Distribución por tipo de anticuerpo de los pacientes estudiados



DISCUSIÓN

La encefalitis autoinmune es una enfermedad neurológica severa cuyo diagnóstico representa un verdadero reto debido a la gran cantidad de manifestaciones clínicas y la dificultad, en algunos centros, de la detección de auto anticuerpos implicados en su patogenia.

Existen criterios diagnósticos bien definidos descritos en edad adulta que incluyen características clínicas, paraclínicas y neurofisiológicas, dichos criterios se adaptan a la edad pediátrica sin embargo aún queda una amplia brecha para identificar las variantes del espectro clínico.

La importancia del reconocimiento de la enfermedad es el inicio oportuno de tratamiento, de terapias de primera y segunda línea con la finalidad de frenar la enfermedad mediada por anticuerpos disminuir las complicaciones intrahospitalarias, reducir los días de estancia, además de disminuir comorbilidades y secuelas de tipo motor, cognitivas, crisis epilépticas, discapacidad intelectual que limitan la funcionalidad del paciente en el ámbito social, familiar y generando importantes gastos al sector salud y a la familia a cargo.

El presente estudio muestra la variedad clínica y paraclínica de los pacientes en edad pediátrica con el diagnóstico de encefalitis autoinmune. Dentro de los datos epidemiológicos, en nuestro estudio, encontramos presentación más frecuente en mujeres y de edad de 9 años, tal como lo ha reportado la literatura.

Una vez que los pacientes cumplen criterios diagnósticos de encefalitis resulta desafiante descartar enfermedades que se superponen a la patología, las principales de etiología infecciosa por lo que de manera habitual se realizan pruebas que las descarten, sin embargo no siempre se logra el aislamiento del agente etiológico, por otro lado la detección de anticuerpos es importante aunque no indispensable para el diagnóstico, la detección en nuestro centro se limita a cierto tipo de anticuerpos, afortunadamente los más frecuentes en el presente trabajo solo se incluyeron pacientes con positividad de los mismos a fin de disminuir errores diagnósticos, por lo que esto podría representar un sesgo de selección y una

debilidad de nuestro estudio, algunas de las barreras con la que cuenta nuestra institución es el tiempo de procesamiento de muestras ya que en algunas instituciones se refieren tiempos estimados de respuesta de 2.8 días mientras que en nuestro centro de investigación puede oscilar entre 1-3 semanas el resultado, sin embargo, resultaría interesante analizar la respuesta y evolución de los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos y recibieron tratamiento a pesar de no identificar un anticuerpo asociado.

Otro desafío importante es descartar problemas de salud mental ya que de acuerdo a la OMS se estima que el 10% de la población pediátrica cumple con criterios para algún trastorno psiquiátrico de acuerdo a DSM, y tomar en cuenta que la tasa de hospitalización por estos pacientes ha incrementado de manera considerable en los últimos años, algunas series informan que las hospitalizaciones entre los jóvenes por trastornos del estado de ánimo aumentaron un 80% entre 1997 y 2010 (Health Cost Institute. Children's Health Care Spending Report: 2007–2010.). Por lo que se requiere cautela al momento de definir la enfermedad y evitar tratamientos innecesarios o erróneos de manera que los anticuerpos resultan de utilidad por la alta sensibilidad y especificidad.

Actualmente, los auto anticuerpos más comunes descritos en pediatría se dirigen al receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) los cuales representaron el 95.3% de nuestra población de estudio y en segundo lugar la descarboxilasa 65 del ácido glutámico (GAD65) 4.7%, si bien la literatura ha considerado estos anticuerpos los más frecuente es prudente reiterar la necesidad de detección de otros tipos de anticuerpos relacionados con encefalitis autoinmune, como se ha comentado en el apartado anterior, insistiendo que la negatividad de los mismos en el líquido cefalorraquídeo no excluye el diagnóstico.

En la presente tesis el espectro clínico que predominó fueron los síntomas psiquiátricos en el 100% de los pacientes, descritos como trastornos que afectan el estado de ánimo, alteraciones conductuales, agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y/o auditivas e ideas delirantes, como se ha documentado en los últimos años, principalmente en la población adulta, a diferencia de nuestros resultados lo

que resulta interesante y pudiera dar la pauta para un diagnóstico anticipado, lo que llevaría a instaurar tratamiento dirigido de manera precoz, por otro lado, se ha fundamentado que la catatonía pudiera orientarnos como marcador de gravedad y de recaídas, en los sujetos de nuestro estudio solo el 11% cumplieron con criterios diagnósticos de síndrome catatónico de acuerdo a la escala de Francis y Brush lo que correlaciona con la naturaleza del anticuerpo anti NMDA y su impacto en otros neurotransmisores excitatorios y redes neuronales, surge la inquietud de seguimiento en estos pacientes con la finalidad de corroborar lo descrito por otros autores. Los trastornos del habla se presentaron en el 86% descritos como mutismo, reducción de la producción verbal, perseverancia y los trastornos del movimiento se presentaron en el 37% sin considerar crisis epilépticas, los cuales fueron movimientos extrapiramidales (disonia, corea, discinesia), ataxia y temblor. En la mayoría de la literatura publicada se establece que, en la infancia, los síntomas motores son predominantes en cuanto a manifestaciones clínicas se refiere, sin embargo en el caso de nuestra población se detectaron solo en un tercio de la misma, síntoma que deberá buscarse de manera intencionada, ya que forman parte de los signos tardíos de la enfermedad lo que nos llevaría a pensar si en nuestro centro se realiza el diagnóstico y tratamiento de manera oportuna que no permite la presentación de estos síntomas.

Se ha postulado que las crisis epilépticas como parte del espectro sintomático de la encefalitis autoinmune son el síntoma principal en la población pediátrica las cuales se presentan durante la evolución de la enfermedad, siendo las crisis focales las más frecuentes, en el presente estudio se encontró una proporción relativamente equivalente entre las crisis de inicio generalizado y crisis focales, aunque se ha reportado el estado epiléptico como uno de los fenómenos clínicos con los que inicia el cuadro clínico en nuestra muestra se presentó en menos del 10% de la muestra, llama la atención la frecuencia reportada ya que existen estudios como el de Ana Marieta Moise y Cols. un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó los EEG continuos en pacientes con encefalitis autoinmune asociando los patrones periódicos o rítmicos, las crisis epilépticas y el estado epiléptico con un mayor riesgo de mal resultado independientemente del subtipo de encefalitis autoinmune. Sin

embargo, un buen porcentaje de nuestros pacientes presentaron crisis epilépticas únicamente al inicio de la enfermedad y no a su egreso, presuntamente por actividad de anticuerpos, por lo que se insiste en que el tratamiento precoz disminuirá la posibilidad de complicaciones o de secuelas.

El electroencefalograma es una herramienta fundamental ya que confirma el estado encefalopático del paciente siendo una adecuada herramienta para diferenciar de trastornos psicógenos, además de que permite identificar actividad irritativa cortical de tipo epileptiforme que no tiene necesariamente un correlato electro clínico, por lo que el hecho de adicionar fármacos antiepilepticos a estos pacientes podría contribuir a disminuir el deterioro cognitivo, en el caso del presente documento, la mayoría presentó lenificación generalizada y una pequeña parte lenificación focal, y actividad epileptiforme de predominio focal, generalizada y en menor frecuencia actividad focal secundariamente generalizada, en el 2018, Mirac Yildirim y Cols (2018) analizaron registros electroencefalográficos los cuales mostraron actividad epiléptica en los EEG tempranos no persistente en la mayoría de los pacientes, similar a lo encontrado en nuestra población, la desaceleración difusa grave podría predecir el deterioro neurológico en series más grandes por lo que resultaría trascendental hacer un estudio comparativo en el que se asocien los hallazgos electroencefalográficos en etapas tempranas con seguimiento a largo plazo con escalas cognitivas o escala de Rankin modificada. Además se podría incluir el análisis de EEG identificando índices particulares en EEG cuantitativo como relación potencia delta/alfa, aplicables para pacientes a partir de edad escolar donde se esperan frecuencias alfa normales para la edad.

A pesar que los resultados obtenidos resultan interesantes y nos proveen información que puede utilizarse en estudios posteriores, dentro de las debilidades del mismo incluye el hecho de que la información fue obtenida del expediente electrónico y de manera retrospectiva, lo que implica, que en ocasiones no se describen los síntomas el orden cronológico impidiendo que se establezca la evolución de la enfermedad e identificar algún signo que de valor pronóstico.

La metodología de no incluir ciertas características cuando no esta documentada subestima la frecuencia de la misma, que en estudios previos como en el de Nicola Warren y Cols (2019) se ha demostrado que las principales omisiones son significativas para los déficits cognitivos y los signos catatónicos específicos que a menudo están mal documentados.

El presente estudio podría servir para realizar tabla de cotejo en la cual se incluyan la mayor cantidad de signos y síntomas reportados en estudios previos y en el presente a manera de conocer mejor el desenlace de la enfermedad y evidenciar factores que pudieran disminuir los días de estancia hospitalaria, además deja en claro que se trata de una enfermedad que ha incrementado en frecuencia quizá por los recursos diagnósticos actuales, sin embargo aún existen casos infra diagnosticados, por lo que se concluye la necesidad de difusión de la patología a fin de retrasar el diagnóstico en unidades de 1er y 2do nivel e implementar una terapia oportuna, además del hecho de contribuir a una mejor estadística que justifique nuevas terapias inmunomoduladoras que impacten en menor número de secuelas y días de hospitalización.

CONCLUSIONES

Las características clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune y anticuerpos positivos son las siguientes:

- Existe predilección por el sexo femenino en el 69% de los pacientes.
- La edad media de presentación es a los 8 años ($DS\pm 5$ años).
- Los síntomas psiquiátricos se presentan en el 100% de los pacientes, los cuales en orden de frecuencia son alteraciones conductuales (agresividad), agitación psicomotriz, trastornos que afectan el estado de ánimo, alucinaciones visuales y/o auditivas e ideas delirantes.
- Los trastornos del habla se presentan en el 79% de los pacientes siendo la reducción de la producción verbal la más frecuente en el 58% de los pacientes.
- Los trastornos del movimiento se registran únicamente en el 37% de los pacientes, siendo los trastornos extra piramidales los principales.
- El síndrome catatónico se presenta esporádicamente en el 11% de los pacientes.
- Las crisis epilépticas se reportan en el 83% de los pacientes presentando una frecuencia similar entre las de inicio generalizado y de inicio focal.
- Las alteraciones electroencefalográficas registradas más frecuentes fueron actividad delta-theta generalizada, seguidas por actividad epileptiforme focal, actividad epileptiforme generalizada, lentificación focal hemisférica y actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada. No se reportó ningún EEG normal.
- El estudio de imagen se reportó normal la mayoría (74%) de los pacientes, el resto incluía señal anormal focal o difusa.
- El tipo de anticuerpo más frecuente fue Anti NMDA con el 95.3%.

A excepción de los hallazgos de imagen, los resultados de la expresión clínica, en nuestra población de estudio, fue similar a las series previamente descritas en donde se analizan pacientes en edad pediátrica.

Pocos estudios describen las alteraciones electroencefalográficas en estos pacientes lo que podría dar pauta para estudios futuros que incluyan valores pronósticos. El presente estudio es una buena herramienta para dilucidar oportunamente las dudas diagnósticas de pacientes con encefalitis autoinmune y disminuir días de hospitalización, complicaciones y riesgo de secuelas neurológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. 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.
2. Gabriel de Albuquerque Vasconcelos et Al. Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review. *Front. Neurol.*, 21 January 2021 VOL11: 18-46
3. Armangue T, et al. . Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis – clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013;12:157–165.
4. Florance, N. R., et Al (2009). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of neurology*, 66(1), 11–18.
5. Abboud H, Probasco JC, et Al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):757-768.
6. Hermetter, C., Fazekas, F., & Hochmeister, S. (2018). Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology*, 9, 706.
7. Cellucci, T., Van Mater, H., Graus, F., Muscal, E., Gallentine, W., Klein-Gitelman, M. S., Benseler, S. M., Frankovich, J., Gorman, M. P., Van Haren,

- K., Dalmau, J., & Dale, R. C. (2020). Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7(2), e663.
8. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, et al.. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol* 2014;29:677–683.
 9. Gresa-Arribas N, Ariños H, Martínez-Hernández E, et al.. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One* 2015;10:e0121364.
 10. Günther A, Schubert J, Brämer D, Witte OW. Autoimmune Enzephalitiden [Autoimmune encephalitis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016 Aug;141(17):1244-9. German.
 11. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al.. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114–
 12. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Hallazgos de FDG-PET cerebral y resonancia magnética en la encefalitis límbica autoinmune: correlación con tipos de autoanticuerpos. *J Neurol.* 2013; 260:2744–53.
 13. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imágenes de encefalitis autoinmune - Relevancia para la práctica clínica y la función del hipocampo. *Neurociencia.* 2015; 309:68–83.
 14. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J.* 2016 Feb;46(2):148-57.

15. Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden [Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis]. *Nervenarzt*. 2014 Apr;85(4):485-98; quiz 499-501.
16. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. (2017) 38:1070–8. 10.3174/ajnr.A5086
17. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. (2014) 16:771–8. 10.1093/neuonc/nou030
18. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:68-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037. Epub 2015 May 23. PMID: 26012492
19. Splendiani, A., Felli, V., Di Sibio, A., Gennarelli, A., Patriarca, L., Stratta, P., Di Cesare, E., Rossi, A., & Massimo, G. (2016). Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature. *The neuroradiology journal*, 29(1), 30–35. <https://doi.org/10.1177/1971400915609333>
20. Aldabbour, B., El-Salem, K., Aqaileh, S. et al. Isolated subtle asymmetric slowing on EEG leading to a diagnosis of autoimmune encephalitis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 56, 46 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00180-5>

21. American Journal of Neuroradiology junio de 2017, 38 (6) 1070-1078; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5086>
22. Macher S, Zimprich F, De Simoni D, et al. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front. Immunol* 2018; 9:2708
23. Mooneyham GC, Gallentine W, Van Mater H. Evaluation and Management of Autoimmune Encephalitis A Clinical Overview for the Practicing Child Psychiatrist. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2018; 27(1):37-52
24. Randell RL, Adams AV, Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: A series of pediatric cases. *Pediatr Neurol* 2018; 86:66-68
25. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol* 2018; 9:706
26. Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2016; 13:824–832
27. Kamate M, Ritesh BR. Do All Children With Autoimmune Encephalitis Need Aggressive Immunotherapy? *Indian Pediatr* 2020; 57(11):1087–1088
28. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1–19
29. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatrics* 2020; 57(7):662–670

30. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92:757–768
31. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Current Treatment Options in Rheumatology* 2018; 4(1):14–28
32. Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol* 2017; 30:334–344
33. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(1):41-49
34. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* 2016; 12(1):1-13.
35. Sell J, Haselmann H, Hallermann S, et al. Autoimmune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level. *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25(1):37-47
36. McKeon A, Zekeridou A. Autoimmune encephalitis management: MS centers and beyond. *Mult Scler* 2020; 26(13):1618-1626
37. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol* 2021; 21:412–423
38. Garg D, Mohammad S, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr* 2020; 57(7):662-670

39. Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and longterm management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92:897–907
40. Schumacher L, Mann A, MacKenzie J. Agitation Management in Pediatric Males with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2016;26(10):939-94
41. Wanigasinghe J, Chang T, Vincent A. Treatment-responsive, reversible, autoimmune encephalitis in a child. *Ceylon Medical Journal* 2012; 57:90-91
42. Pamela A. Castillo Rocha, Kam Lun E. Hon, Mugdha Mohanty et Al. Encefalitis autoinmune en población pediátrica. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2022; Vol. 82 (Supl. III): 46-50.

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio de caso: _____

Edad: _____ Sexo. _____

Edad al diagnóstico: _____

Hospital de procedencia: _____

Días de estancia intra hospitalaria: _____

Especifique la manifestación psiquiátrica presentada

Trastornos que afectan el estado de ánimo

2. Alteraciones conductuales
(Agresividad, irritabilidad)
3. agitación psicomotriz
4. Alucinaciones visuales y/o auditivas
5. Ideas delirantes
6. ninguna

Especifique alteraciones del habla

1. mutismo,
2. Reducción producción verbal
3. perseverancia
4. Ninguno

Especifique trastorno del movimiento

1. Movimientos extra piramidales (disonías, coreoatetosis, discinecias)
2. Ataxia
3. Rigidez
4. Temblor
5. Ninguna

Cumple criterios de síndrome catatónico

1. Si
2. No

Qué tipo de crisis epilépticas presentó

1. Crisis inicio generalizado
2. Crisis de inicio focal
3. Estado epiléptico
4. Ninguna

Descripción del Líquido cefalorraquídeo

- 1 .Inflamatorio

2 No inflamatorio

Hallazgos de imagen:

1. señal hiperintensa en T2 y FLAIR altamente restringida a uno o ambos lóbulos temporales mediales
2. señal hiperintensa en áreas multifocales que involucran sustancia gris o blanca compatible con desmielinización o inflamación.
3. normal

Hallazgos de EEG con presencia de enlentecimientos inespecíficos, ondas lentas y actividad epileptiforme.

1. Identificación focal hemisférica
2. Actividad delta-theta generalizada
3. Actividad epileptiforme focal
4. Actividad epileptiforme generalizada
5. Actividad epileptiforme focal secundariamente generalizada
6. Sin alteraciones

Reporte de resultados de anticuerpos en expediente clínico

1. Anti NMDA
2. Anti GAD65
3. Anti GLUR5
4. Anti AMPA
5. Anti LGI-1