



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR
DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS
RECEPTOR ANTI-N-METIL-D-ASPARTATO EN LA CLÍNICA DE
NEUROINMUNOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DE ENERO DE 2011 A ABRIL DE 2018”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. IVAN MIJAIL CHIO GARCIA

TUTORES:

DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA



CIUDAD DE MÉXICO 08 DE JULIO 2019



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.

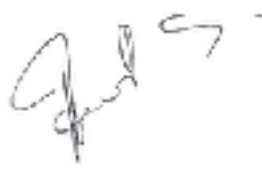
“DESCRIPCION CLINICA Y TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR
DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS
RECEPTOR ANTI-N-METIL-D-ASPARTATO EN LA CLINICA DE
NEUROINMUNOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA DE ENERO DE 2011 A ABRIL DE 2018”



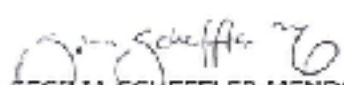
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA PEDIÁTRICA



DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTOR DE TESIS

CONTENIDOS GENERAL

CONTENIDO	PAGINA
MARCO TEORICO.....	4
A. GENERALIDADES.....	4
B. FISIOPATOGENIA.....	5
C. CUADRO CLINICO.....	7
D. TRATAMIENTO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	11
A. OBJETIVOS GENERALES.....	11
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
PLAN DE INVESTIGACION.....	12
A. TIPO DE ESTUDIO.....	12
B. POBLACION, TAMAÑO Y SELECCION DE LA MUESTRA.....	12
A. POBLACION.....	12
B. SELECCION DE LA MUESTRA.....	12
MATERIALES Y METODOS.....	13
DISCUSION.....	14
RESULTADOS.....	14
ANALISIS.....	32
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35
ANEXOS.....	37

“DESCRIPCION CLINICA Y TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS RECEPTOR ANTI-N-METIL-D-ASPARTATO EN LA CLINICA DE NEUROINMUNOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE ENERO DE 2011 A ABRIL DE 2018”

TIPO DE ESTUDIO: OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO

MARCO TEÓRICO

A. ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTI CUERPOS RECEPTOR ANTI-N-METIL-D-ASPARTATO

La encefalitis autoinmune en la que recientemente se ha reconocido la presencia de autoanticuerpos se dirigen al receptor anti-N-metil-D-aspartato, lo que se traduce con una serie de síntomas neuropsiquiátricos complejos. En los últimos años, con el aumento de casos sobre encefalitis anti receptor anti-N-metil-D-aspartato, han mostrado las características clínicas de esta afección¹. La encefalitis anti receptor anti-N-metil-D-aspartato tiene sus orígenes en el año 2005 cuando se describió en cuatro mujeres con teratomas ováricos que clínicamente presentaba convulsiones, trastornos psiquiátricos agudos, déficits cognitivos, disminución del estado de alerta, inestabilidad autonómica e hipoventilación². Dalmau et al. en 2007 realizaron el diagnóstico a estas cuatro mujeres y otras ocho más, al demostrar autoanticuerpos específicos al receptor anti-N-metil-D-aspartato, es decir una proteína de superficie celular neuronal que se demostró que era la subunidad NR1 del receptor principalmente a la subunidad NR1 del receptor anti-N-metil-D-aspartato³.

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato que si bien describió por primera vez en adultos actualmente se cuenta con más diagnóstico de esta entidad en la edad pediátrica.

Como se mencionó anteriormente en sus inicios se describió como una enfermedad paraneoplásica con evidencia de un tumor en un 58% de pacientes, de estos con mayor frecuencia el teratoma ovárico, así informa que solo 31 y 9%

de los niños menores de 18 años y menores de 14 años, respectivamente, tenían evidencia de tumor⁴.

La importancia de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato cobra importancia ya que en un estudio multicéntrico en el Reino Unido demostró que el 4% de los pacientes con datos de encefalitis tenían anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato, convirtiendo así a este trastorno en la segunda causa de encefalitis mediada por mecanismos inmunológicos, después de una encefalomiелitis aguda diseminada⁵.

Esta entidad a lo largo del tiempo y con mayor conocimiento de la misma se ha convertido en la principal causa de encefalitis autoinmune en niños y adolescentes, reportándose en alguna series hasta un 40% de los pacientes son menores de 18 años⁶.

La encefalitis por receptores anti-N-metil-d-aspartato afecta tanto a hombres como a mujeres, con una mayor incidencia entre las mujeres aproximadamente en 75% de los casos⁷.

En niños, sin embargo, la presencia de tumores está inversamente relacionada con la edad. Recientemente, se describió que, en un subgrupo de pacientes, la encefalitis por virus del herpes simple (HSV) precede al desarrollo de NMDARe y se pueden encontrar anticuerpos anti-HSV. durante la enfermedad NMDARe activa.

B. FISIOPATOGENIA DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTI CUERPOS RECEPTOR ANTI-N-METIL-D-ASPARTATO .

El receptor de N-metil-D-aspartato, cumple diversas funciones clave a diferentes niveles de las funciones cerebrales esenciales que pueden ir desde lo básico como la neurotransmisión excitatoria hasta como ser parte de funciones más complejas con el aprendizaje y la memoria, el receptor de N-metil-D-aspartato se ha llegado a considerar uno de los receptores de neurotransmisores fundamentales en el cerebro. Llamado así por su agonista exógeno más potente, el receptor de NMDA ha sido completamente caracterizado a través de técnicas electrofisiológicas y farmacológicas, así como a través de molecular manipulaciones y estrategias transgénicas knockout⁸.

El receptor NMDA pertenece a una familia de receptores ionotrópicos para el aminoácido excitador glutamato este tiene la característica de presentar una alta afinidad por el glutamato, una alta permeabilidad al calcio y un bloqueo dependiente del voltaje por los iones de magnesio⁸.

Como presentamos este receptor tiene múltiples funciones y al verse afectado tiene un gran impacto en la funciones que realiza.

Los receptores NMDA para un adecuado funcionamiento requieren la unión de glicina y glutamato simultáneamente, de esta manera se lleva a cabo la despolarización de la membrana para su activación. Estos receptores se componen de subunidades NR1 y NR2 (A-D), por medio de los cuales se une la glicina y al glutamato, respectivamente⁹. Dependiendo de la función afectada en el caso de una ganancia de función la excitotoxicidad causada por los receptores NMDA puede conducir a un serie de patológicas como son: accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington¹⁰. En caso contrario cuando nos enfrentamos a una pérdida de la función que tiene como resultado una baja actividad de los receptores NMDA puede dar lugar a la esquizofrenia¹¹. En la encefalitis autoinmune donde existen anticuerpos receptor del N-metil-D-aspartato estos se van a unir selectivamente sinápticos y extrasinápticos. Originalmente, se informó que el objetivo de los anticuerpos era el heterómero NR1 / NR2B [1]. El papel patológico de los anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato, se ha establecido en modelos tanto in vitro como in vivo. Esta interacción específica lleva a la unión de los anticuerpos con los receptores que tiene como resultado la internalización de esos receptores evitando a si se lleve a cabo la apoptosis. Así mismo se presenta una disminución el número de receptores de NMDA en la membrana postsináptica. Estos efectos secundarios resultantes de la unión de los anticuerpos con el receptor y la magnitud de los mismos es dependiente del título y reversible después de la disminución de los títulos de anticuerpos¹². Los anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato, conducen a una reducción específica, dependiente del numero de anticuerpos⁸. En esta entidad los anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato, partiendo de una célula tumoral

que expresan receptores de NMDA como se presenta en la mayoría de los adultos, así como las infecciones virales, pueden desempeñar un papel en desencadenar la síntesis de anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato se sintetizan por células plasmáticas periféricas estos atraviesan la barrera hematoencefálica. Las Interleucinas IL-6 e IL-17A pueden tener un papel importante en la síntesis intratecal de anticuerpos. Los receptores NMDA se pueden encontrar y expresarse en diversas regiones del cerebro, incluido el hipocampo, el tronco encefálico y la neocorteza. Por lo tanto, los anticuerpos unidos al anti receptor de N-metil-D-aspartato en las dendritas postsinápticas que da como resultado la hipoactividad neuronal⁸.

C. CUADRO CLÍNICO.

El cuadro clínico de estos pacientes en función a todos los procesos a los cuales esta ligado el receptor NMDA, presenta una variedad e intensidad de los mismos depende de el numero de anticuerpos.

Identificar las manifestaciones clínicas en encefalitis mediada por al anti receptor de N-metil-D-aspartato para poder realizar un diagnostico exactamente y permitir un tratamiento de manera oportuna. Los síntomas del trastorno se clasifican en 8 grupos: (1) síntomas psiquiátricos y del comportamiento, (2) convulsiones, (3) disfunciones motoras, (4) disfunción de la memoria, (5) trastornos del habla, (6) disminución del nivel de conciencia , (7) disfunciones autonómicas, y (8) hipoventilación central¹³.

Síntomas	% de afección	Descripción
Síntomas psiquiátricos y de comportamiento	80%	De acuerdo al edad de presentación se incluyen: ansiedad, irritabilidad, insomnio, paranoia, agresión, alucinaciones auditivas o visuales, desinhibición sexual, y psicosis, etc. En pacientes menores de los síntomas psiquiátricos actúan como el síntoma inicial más frecuente (54% en los hombres, 67% en las mujeres) en adultos.
Convulsiones	70%	Hombres: crisis convulsivas parciales; Mujeres: crisis convulsiones generalizadas. Las convulsiones son más frecuentes en pacientes varones adultos. En niños y adolescentes: crisis convulsiones parciales motoras o complejas ó estado epiléptico prolongado, que tiene un mal pronóstico, con una mortalidad del 56%

Disfunciones motoras	---	Discinesias orofaciales, corea, balismo, atetosis, rigidez, movimientos estereotipados, miórritmia u opistótonos. Niños: hemiparesia o la ataxia cerebelosa. Discinesias orofaciales son las más frecuentes.
Disfunción de la memoria	---	Pérdida de memoria a corto plazo.
Trastornos del habla	70%	Reducción de habla o mutismo, ecolalia, balbuceo o perseverancia.
Disminución en el nivel de conciencia	88%	Generalmente en las primeras 3 semanas del inicio de los síntomas.
Disfunciones autonómicas	86%	Hipertermia, arritmias cardíacas (taquicardia o bradicardia), hypersalivación, hipotensión, hipertensión, incontinencia urinaria y disfunción sexual. En los niños, la taquicardia, hipertermia e hipertensión ocurren predominantemente.
Hipoventilación central	70%	20% de los pacientes requieren intubación debido a la hipoventilación central.

Estudios como el de Wade, M. et al 2013 y Mikasova L. et al. 2012 de muestran que once pacientes (55%) desarrollaron síntomas prodrómicos unos días antes del inicio de la enfermedad, incluyendo fiebre (n = 7), dolor de cabeza y vómitos^{16,17}.

Más del 80% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR tienen síntomas inespecíficos con infección previa, como fiebre, dolor de cabeza o una manifestación viral (tracto digestivo o síntomas del tracto respiratorio superior)^{4,12}.

D. TRATAMIENTO.

Actualmente se considera de primera línea de tratamiento inmunoglobulina intravenosa (2 grkgdo), adicionalmente se puede iniciar tratamiento combinado de metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina intravenosa, como terapia de segunda línea el uso de rituximab y ciclofosfamida o la combinación de este. Una tercera línea se encuentra azatioprina oral¹⁸. Se reporta también el uso de plasmaferesis como tratamiento de primera línea en algunos pacientes¹⁹. Además de esto se encuentran casos de pacientes refractario los cuales han recibido Tocilizumab o metotrexate intratecal^{20,21}. Con el tratamiento adecuado, se puede lograr una mejoría o una recuperación completa en hasta el 75% de los pacientes¹².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La historia de esta enfermedad se como se describió por primera vez en pacientes con teratoma de ovario, inicialmente como síndrome paraneoplásico. A lo largo del tiempo se ha descrito casos los cuales no se ha relacionado con un problema subyacente como es el teratoma de ovario, ahora se sabe que existen múltiples causas y en algunos casos no se ha encontrado

otra asociación. En la edad pediátrica la etiología varía no presentando clásicamente con presencia de tumores.

Se ha estudiado la encefalitis autoinmune y la mayor parte de la literatura se centran en pacientes adultos, con lo que se pretende recolectar las características clínicas y tratamientos inmunomoduladores de los pacientes con encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato la clínica de neuroinmunología del Instituto Nacional de Pediatría y compáralo con la literatura mundial y ver cuáles son las más comunes en el grupo de pacientes pediátricos de nuestro país. Actualmente no se cuenta con tanta información en este grupo y estadísticas locales de nuestro país acerca de esta patología.

JUSTIFICACIÓN

La encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato como se describió anteriormente en la etapa pediátrica empieza a tomar importancia por el aumento de la frecuencia y diagnóstico, de esta manera se pretende identificar las principales manifestaciones clínicas y tratamiento que presentaron en la población de estudio en esta patología.

Lo que nos permitirá establecer de acuerdo a los resultados nuevas líneas de investigación que permitan el diagnóstico más temprano de esta entidad así como los tratamientos de manera protocolizada, en población mexicana.

A. OBJETIVOS.

a. General.

Describir las principales características clínicas y los tratamientos inmunomoduladores en los pacientes con encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato, en la clínica de neuroinmunología del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2011 a abril de 2018.

- b. Específicos.
 - 1. Describir las patologías asociadas a la encefalitis autoinmune.
 - 2. Describir las líneas de tratamiento utilizadas en los pacientes.
 - 3. Describir la evolución de pacientes pediátricos afectados por encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato en la clínica de neuroinmunología del Instituto Nacional de Pediatría, por medio de la escala de Rankin modificada

II. PLAN DE LA INVESTIGACIÓN:

A. TIPO DE ESTUDIO.

La presente investigación es de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo. Metodología. Se realizara mediante la revisión de los expedientes clínicos impresos y electrónicos de los pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato en la clínica de neuroinmunología del instituto nacional de pediatría desde 2011 a Abril de 2018.

B. POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

a. Población.

Todos los expedientes pacientes en edad pediátrica, atendidos y/o hospitalizados en el INP con diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato durante el periodo de estudio del enero 2011 a Marzo de 2018.

b. Selección de la muestra.

Se realizara un muestreo por censo, ya que se revisará la totalidad de expedientes clínicos impresos y/o electrónicos de los pacientes en edad pediátrica atendidos y/o hospitalizados en el INP con diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato durante el periodo comprendido del estudio.

C. MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio se realizara en las diversas áreas de archivo clínico y de Hospitalización del INP (consulta externa de Inmunología) con los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato que fueron atendidos y/o Hospitalizados en el periodo comprendido de estudio. Para ello se contará con la participación de:

- a. Un Médico pediatra en curso de especialización y residencia en Inmunología y Alergia Pediátrica
- b. Medico adscrito especialista en Inmunología
- c. Computadora personal.
- d. Impresora personal.
- e. Cuaderno de notas.

Se elaborara una hoja de recolección de datos que incluirán las variables a estudiar (anexo A), posteriormente se realizará un registro de los expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por anti cuerpos receptor anti-n-metil-d-aspartato que hubieran ingresado al INP durante el periodo de estudio establecido. Una vez hecho el registro y selección de los pacientes se procederá a buscar el expediente clínico de cada uno de los pacientes y se recabaran los datos solicitados en la hoja de recolección. Una vez terminada la recolección de datos se procederá a realizar una hoja de cálculo de Excel con la información obtenida, realizando así la digitalización de los mismos.

- Se realizará el análisis estadístico, empleando los programas Microsoft Excel 97 y SPSS con los cuales se realizara el cálculo y la obtención de gráficas.
- Para las variables cuantitativas utilizaremos estadística descriptiva
 - Distribución normal: media, desviación estándar.
 - Distribución no normal: mediana, cuartiles

Para describir la distribución de las variables cualitativas se reportarán las frecuencias y porcentajes.

DISCUSION:

Como se refiere en la literatura es una entidad que empieza a cobrar importancia en la edad pediátrica.

Una de las cohortes más grandes se encuentra reportada por el Dr. J Dalmau MD, et al. en *The Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-98, se analizaron las características clínicas y de tratamiento, donde se evaluaron 100 pacientes dentro de sus resultados la edad media de los pacientes fue de 23 años (rango 5-76 años); 91 eran mujeres. Todos los pacientes presentaban síntomas psiquiátricos o problemas de memoria; 76 tenían convulsiones, 88 falta de respuesta (disminución de la conciencia), 86 discinesias, 69 inestabilidad autonómica, y 66 hipoventilación. 58 (59%) de 98 pacientes para los que estaban disponibles resultados de las evaluaciones oncológicas tenían tumores, teratoma más comúnmente de ovario. Los pacientes que recibieron el tratamiento de tumores temprano (por lo general con inmunoterapia) tuvieron mejor resultado ($p = 0.004$) y menos recaídas neurológicas ($p = 0.009$) que el resto de los pacientes. 75 pacientes recuperados o tenían leves déficits de 25 y tenía graves de déficits o muerto. La mejoría se asoció con una disminución de los títulos de anticuerpos séricos²².

Para este estudio se tomaran en cuenta datos clínicos y tratamiento de los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso, así mismo se dividirán en grupos de estudios para los datos clínicos, ser un estudio en población pediátrica, se tomo como referencias 12 años para la agrupación, se determinaron los síntomas más frecuentes de cada grupo de síntomas. Para la evaluación del tratamiento se midió el tiempo de inicio de tratamiento, tiempo de confirmación del diagnóstico.

RESULTADOS:

Se obtuvieron los siguientes resultados donde se encontraron 24 pacientes con los cuales se encontraba clasificado con el código A86X otras encefalitis, donde 18 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, se descartaron 6 pacientes, ya que no contaban con el criterio de inclusión referente a la positividad de los anticuerpos para el receptor NMDA en LCR o suero (Gráfico: 0).

Como parte del análisis estadístico se identificó con edad media la diagnóstico de 9.5 años, con un mínimo de 1.3 años y un máximo de 16.5 años, la mediana fue de 10.4 años.

Se determinaron 12 pacientes de sexo masculino que corresponde al 66.7% y 6 mujeres con el 33.3%. Gráfico 1.

La edad promedio en hombres para el diagnostico fue de 9.1 años, con una mediana de 8.2 y para mujeres de 10.3 años con una mediana de 10.4 años.

Todos los paciente contaban con anticuerpos para el receptor NMDA ya sea el liquido cefaloraquideo o séricos, divididos de la siguiente manera como se muestra en la Tabla:1 y Tabla2.

Tabla:1 Anticuerpos contra el receptor NMDA en suero		
Resultado	Numero de pacientes	Porcentaje %
Negativo	2	11,1
+	7	38,9
++	3	16,7
+++	1	5,6
No cuenta con estudio	5	27,8
Total	18	100,0

Tabla:2 Anticuerpos contra el receptor NMDA en liquido cefaloraquideo		
Frecuencia	Numero de pacientes	Porcentaje %
+	8	44,4
++	8	44,4
No cuenta con estudio	2	11,1
Total	18	100,0

Así mismo se analizaron las muestras de líquido cefaloraquideo los cuales se encontraron en 16 pacientes a los que se le realizó citológico y citoquímico con los siguientes promedios, tomando en cuenta: aspecto del LCR, microproteínas, glucosa y celularidad , los cuales se representan en la Tabla: 3, Tabla: 4 y Tabla 5.

Tabla: 3 Aspecto del LCR		
Características	Numero de pacientes	Porcentaje %
Trasparente	5	27,8
Agua de roca	11	61,1
Total	16	88,9
No cuenta con estudio	2	11,1
	18	100,0

Tabla: 4 Citológico y fitoquímico de LCR		
	Estadística	Resultado
Microproteínas en LCR	Media	23,8
	Mediana	21
	Mínimo	9,8
	Máximo	52,6
Glucosa en LCR	Media	64,0
	Mediana	64
	Mínimo	11
	Máximo	109
Numero de Celular en LCR	Media	14,94
	Mediana	1,50
	Mínimo	0
	Máximo	170

Tabla: 5 Citológico y fitoquímico de LCR		
	Estadística	Resultado
Polimorfonucleares LCR	Media	2,75
	Mínimo	0
	Máximo	30
Monomorfonucleares LCR	Media	21,75
	Mínimo	0
	Máximo	100

Dentro de las características infectológicas se revisaron: cultivos de LCR, panel viral para 17 virus, hemocultivos y urocultivos. Encontrado todos negativos para los cultivos en LCR y positividad en panel viral en el paciente # 8 para virus Herpes 7, así mismo se determinó por PCR en LCR por sospecha de infección por Rickettsias, resultado positivo para el paciente # 11.

Como comorbilidades 3 pacientes presentaron neumonía, 1 pacientes con infección de vías aéreas superiores, 2 pacientes con encefalitis infecciosa uno de ellos incluidos dentro de los 4 pacientes con infecciones en mas de un sitio, durante su hospitalización.

Tabla: 6 Cultivo de LCR		
Resultado del estudio	Numero de pacientes	Porcentaje %
No cuenta con estudio	4	22,2
Negativo	14	77,8
Total	18	100,0

Tabla: 7 Panel viral para LCR		
Resultado del estudio	Numero de pacientes	Porcentaje %
Negativo	17	94,4
Positivo	1	5,6
Total	18	100,0

Tabla: 8 Hemocultivos		
Resultado del estudio	Numero de pacientes	Porcentaje %
No cuenta con estudio	10	55,6
Negativo	7	38,9
Positivo	1	5,6
Total	18	100,0

Tabla: 9 Urocultivos		
Resultado del estudio	Numero de pacientes	Porcentaje %
No cuenta con estudio	10	55,6
Negativo	3	16,7
Positivo	5	27,8
Total	18	100,0

Tabla: 10 Infecciones durante la hospitalización		
Sitio de infección	Numero de pacientes	Porcentaje %
No presente	9	50,0
Neumonía	3	16,7
Infeccion de vias aéreas superiores	1	5,6
Encefalitis infecciosa	1	5,6
Infecciones en mas de un sitio	4	22,2
Total	18	100,0

En el 100% de los pacientes que se incluyeron en el estudio se realizaron estudios de gabinete como apoyo diagnostico RMN y electroencefalograma digital.

El cuanto al manejo se estudio el uso de fármacos anticonvulsivos con una frecuencia del 100 % de los pacientes, así mismo el uso de antipsicóticos, el uso de antibióticos y antivirales se reportó en el 66.67%.

Además se analizaron estudios inmunológicos se les realizo Anticuerpos antinucleares en 12 pacientes (66.7%), resultando positivos en 6 pacientes 33.3%.(Gráfico 2), DNA nativo que se realizó a 6 pacientes (33,3%) los cuales resultaron negativos y en algunos casos anticuerpos extraibles de núcleo, en los cuales 3 pacientes (16.7%) se les realizó RNP. Se obtuvo resultado positivo en uno de los pacientes correspondiente al 5.6% (paciente # 9 con un valor de 51.49).

Otros inmunológicos que se encontraron positivos fue SSA/Ro que se tomó a 5 (27.8%) con resultado positivo a un paciente correspondiente al 5.6% (paciente # 9 con

un valor del de 38.9). Esta misma paciente presento C3 bajo < 99. Para complemento se tomo a 12 pacientes (66.7%). Ademas se realizo perfil antifosfolipidos: anticardiolipinas en 12 pacientes (66.7%) con resultado positivo en 2 de ellos (11,2%), para B2 Glicoproteina IGM se aplico a 11 pacientes (61,1%) con positividad tambien en 2 pacientes (11,2%) correspondiente a los pacientes # 9 y # 11.

El paciente # 11 durante su hospitalización se diagnosticó con síndrome antifosfolipidos y el paciente # 9 con Lupus eritematoso sistémico, ademas del diagnostico de encefalitis autoinmune.

En cuanto a la presentación clínica se dividió en dos grupos de edad < 12 años y > de 12 años (Grafico 0.0).

Para los menores de 12 años se contabilizaron 10 pacientes correspondientes al 55.5%, se registro durante toda su hospitalización, los síntomas clínicos presentados, ademas se dividieron por grupos: Psiquiátricos, convulsiones, disfunciones motoras, alteración de la memoria, trastornos del habla, disminución del estado de conciencia, disfunciones autonómicas. Con los siguientes resultados representados en la Tabla: 11-17.

Tabla: 11 Síntomas Psiquiátricos menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Ansiedad	6	60,00
Irritabilidad	9	90,00
Insomio	4	40,00
Paranoia	1	10,00
Agresividad	8	80,00
Alucinaciones Auditivas	0	00,00
Alucinaciones Visuales	2	20,00

Alucinaciones Auditivas/ Visuales	2	20,00
Desinhibicion sexual	0	00,00
Psicosis	1	10,00
Desorientacion	1	10,00
Hiperactividad	1	10,00
Indiferencia al medio	1	10,00
Labilidad emocional	4	40,00
Terrores nocturnos	1	10,00
Risas inmotivadas	1	10,00
Soliloquios	0	00,00
Total	42	

Tabla: 12 Convulsiones menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Crisis parciales	1	10,00
Crisis Generalizadas	7	70,00
Estado epiléptico	5	50,00
Total	13	

Tabla: 13 Disfunciones motoras menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Discinesias orofaciales	7	70,00
Corea	5	50,00
Balismo	1	10,00
Ateatosis	0	00,00
Rigidez	7	70,00
Movimientos estereotipados	3	30,00
Uopistotonos	0	00,00
Hemiparesia	2	20,00
Ataxia	5	50,00
Distonias	7	70,00
Alteración mecánica deglución	1	10,00
Hipomimia	0	00,00
Mioclonias	0	00,00
Afasia Motora	2	20,00
Total	40	

Tabla: 14 Alteraciones de la memoria menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Corto plazo	0	00,00
Largo Plazo	1	10,00
No especificado	1	10,00
Total	2	

Tabla: 15 Alteraciones del lenguaje menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Mutismo	9	90,00
Ecolalia	1	10,00
Blabuceo	1	10,00
Perseverancia	0	00,00
Tartamudeo	0	00,00
Coprolalia	1	10,00
Fonemas incomprensibles	2	20,00
Bradilalia	1	10,00
Dislalia	1	10,00
Total	16	

Tabla: 16 Disminución del estado de conciencia menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Si presento	7	70,00
No presento	3	30,00
Total	10	

Tabla: 17 Disautonomias menores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Fiebre	8	80,00
Taquicardia	6	60,00
Bradycardia	1	10,00
Sialorrea	6	60,00
Hipotension	0	00,00
Hipertensión	4	40,00
Incontinencia urinaria	0	00,00
Incontinencia fecal	1	10,00
Incontinencia urinaria/fecal	5	50,00
Cambios de temperatura de extremidades	0	00,00
Inversion del ciclo sueño vigilia	2	20,00
Cambios de coloración	0	00,00
Vomitos	1	10,00
Total	34	

Para los pacientes > de 12 años aplicaron las mismas variables donde se encontraron 8 pacientes, con las siguientes frecuencias, representadas en la Tabla: 18-24.

Tabla: 18 Síntomas Psiquiátricos mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Ansiedad	8	100,00
Irritabilidad	7	87,50

Insomnio	3	37,50
Paranoia	0	00,00
Agresividad	7	87,50
Alucinaciones Auditivas	0	00,00
Alucinaciones Visuales	4	50,00
Alucinaciones Auditivas/ Visuales	3	37,50
Desinhibicion sexual	3	37,50
Psicosis	2	25,00
Desorientacion	5	62,50
Hiperactividad	0	00,00
Indiferencia al medio	0	00,00
Labilidad emocional	1	12,50
Terrores nocturnos	0	00,00
Risas inmotivadas	2	25,00
Soliloquios	1	12,50
Total	46	

Tabla: 19 Convulsiones mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Crisis parciales	3	37,50
Crisis Generalizadas	7	87,50
Estado epiléptico	3	37,50
Total	13	

Tabla: 20 Disfunciones motoras mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Discinesias orofaciales	7	87,50
Corea	0	00,00
Balismo	2	50,00
Ateatosis	0	00,00
Rigidez	5	62,50
Movimientos estereotipados	3	37,50
Uopistotonos	0	00,00
Hemiparesia	0	00,00
Ataxia	2	25,00
Distonias	4	50,00
Alteración mecánica deglución	1	12,50
Hipomimia	1	12,50
Mioclonias	1	12,50
Afasia Motora	1	12,50
Total	27	

Tabla: 21 Alteraciones de la memoria mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Corto plazo	1	12,50
Largo Plazo	0	00,00
No especificado	0	00,00
Total	1	

Tabla: 22 Alteraciones del lenguaje mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Mutismo	6	75,50
Ecolalia	3	37,50
Blabuceo	0	10,00
Perseverancia	1	12,50
Tartamudeo	2	25,00
Coprolalia	4	50,00
Fonemas incomprensibles	4	50,00
Bradilalia	1	12,50
Dislalia	0	00,00
Total	21	

Tabla: 23 Disminución del estado de conciencia mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Si presento	5	62,50
No presento	3	37,50
Total	8	

Tabla: 24 Disautonomias mayores de 12 años.		
Sintoma	Numero de pacientes	Porcentaje %
Fiebre	4	50,00
Taquicardia	4	50,00
Bradycardia	3	37,50
Sialorrea	6	75,00
Hipotension	0	00,00
Hipertensión	5	62,50
Incontinencia urinaria	0	00,00
Incontinencia fecal	0	00,00
Incontinencia urinaria/ fecal	5	62,50
Cambios de temperatura de extremidades	1	12,50
Inversion del ciclo sueño vigilia	1	12,50
Cambios de coloración	3	37,50
Vomitos	0	00,00
Total	32	

En cuanto al tiempo de inicio de tratamiento inmunomodulador, se tomaron como variables el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera aplicación de inmunoglobulina humana al 10% (1gkgdosis) y una medición días posteriores hasta la confirmación del diagnóstico donde se completó la dosis de inmunoglobulina a 2 gramos kg dosis.

En cuanto al uso de esteroides todos recibieron y se egresaron con dosis vía oral de 1 mgkgdosis al día, se revisa específicamente los pacientes que recibieron pulsos de esteroide dosis 30 mgkgdo y el numero de dosis

recibidas. Obteniendo 16 pacientes que recibieron pulsos de esteroide (88.8%).

En cuanto al inicio de monoclonales (Rituximab) se contabilizo de igual manera desde el inicio de los síntomas hasta su aplicación. Todos los pacientes que recibieron rituximab, cumplieron 4 dosis una semanal a dosis de 375 mgm2SC, dos pacientes los pacientes # 7 y # 8 presentaron anafilaxia en la primera administración por lo que no completaron mas de una dosis. En total se administro en 11 pacientes que corresponde a un 61.1%

En cuanto al tratamiento inmunosupresor tienen manejo a base de micofenolato el 100% de los pacientes y un paciente que inicialmente recibió micofenolato pero por cuestiones económicas se realizó cambio a metotrexate oral.

Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

Tabla: 25 Tratamiento con inmunoglobulina humana 10%.		
	Estadística	Dias promedio
Dias del inicio de los síntomas a la aplicacion de inmunoglobulina humana la 10% a dosis de 1 grkgdosis	Media	35,78
	Mínimo	6
	Máximo	97
Dias del inicio de los síntomas a la aplicacion de inmunoglobulina humana la 10% a dosis de 2 grkgdosis	Media	47,06
	Mínimo	13
	Máximo	105

Tabla: 26 Tratamiento con pulsos de esteroide y rituximab		
	Estadística	Dias promedio
Dias del inicio de los síntomas a la aplicacion de pulsos de esteroide	Media	59,18
	Mínimo	15
	Máximo	173
Dias del inicio de los síntomas a la aplicación de rituximab	Media	71,82
	Mínimo	35
	Máximo	125

Tabla: 27 Tratamiento con micofenolato		
	Estadístico	Dias promedio
Dias del inicio de los síntomas a la aplicación de Micofenolato	Media	68,41
	Mínimo	20
	Máximo	158

En cuanto a la evolución se busco el tiempo de seguimiento desde la confirmación del diagnostico hasta la ultima consulta externa de neuroinmunologia con limite máximo establecido en el tiempo de estudio y la evaluación clínica por medio de la escala de Rankin modificada en esta ultima. Tabla: 28 - 30

Tabla: 28 Evaluación en la ultima consulta externa de inmunologia		
Escala de RANKIN modificada	Numero de pacientes	Porcentaje %
No sintomas ni limitaciones 0	10	55,6
No discapacidad significativa 1	3	16,7
Discapacidad leve 2	2	11,1
Discapacidad moderada 3	1	5,6
No se pudo determinar	2	11,1
Total	18	100,0

Tabla: 29 Evaluación en la ultima consulta externa de inmunologia por sexo				
Frecuencia	Numero de pacientes hombres	Porcentaje %	Numero de pacientes mujeres	Porcentaje %
No sintomas ni limitaciones 0	6	50,0	4	66,7
No discapacidad significativa 1	1	8,3	2	33,3
Discapacidad leve 2	2	16,7		
Discapacidad moderada 3	1	8,3		
No se pudo determinar	2	16,7		
Total	12	100,0	6	100,0

Tabla: 30 Tiempo de seguimiento		
	Estadística	Tiempo en meses
Tiempo de seguimiento desde la confirmación del diagnostico.	Media	20,11
	Mediana	17,50
	Mínimo	6
	Máximo	40

ANALISIS:

Dentro del estudio se encontraron 18 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales se dividieron por edad y sexo, de tal manera se determino que dos tercios de los pacientes 66,7% eran hombres. En la literatura se encuentra reportada una afección mayor en mujer de hasta un 75%, cabe resaltar que la principal causa en adultos es secundaria a teratoma ovárico.

En cuanto a la edad promedio en hombres para el diagnóstico fue de 9.1 años, con una mediana de 8.2, en hombre se encontró el paciente con la edad mas baja de presentación del estudio con un valor 1,3 años la edad máxima del diagnóstico tambien se encontró en este sexo con una edad de presentación de 16,5 años y para mujeres de 10.3 años con una mediada de 10.4 años. Con una edad de presentación mas temprana en hombres que en mujeres.

Los resultado de los anticuerpos en LCR y suero estuvieron presentes casi en el 100% de los pacientes, 16 pacientes tuvieron determinación de anticuerpos, lo cuales se encontraron positivos (+) 44.4% y positivos (++) 44.4%, en cuanto a las alteraciones encontradas en el LCR se promedio los resultado de los pacientes los cuales mostró que el promedio de este grupo fue de 14,7 celular, 23,8 de microproteinas y glucosa de 64, con predominio de monomorfonucleares de hasta un 2!%.

En la parte infectologica se realizaron pruebas tanto virarles en LCR y cultivos de LCR se determinaron en 2 casos infección a este nivel por presencia de Herpes Virus tipo 7 y una secundaria Rickettsias, ademas se determino que el 50% presento infecciones, de los cuales se encuentra con 4 pacientes tuvieron mas de un foco infeccioso y 3 pacientes con neumonía.

Los datos clínicos se analizaron dividiendo al los paciente en dos grupos de pacientes determinados por la edad. En los menores de 12 años el síntoma mas común fue la alteración del estado de alera con un 27.7%, seguido por crisis convulsivas con un 24%, de estas las generalizadas fueron las mas común para hombres y mujeres y por ultimo los síntomas motores con un 15.6%; de estos los mas comunes fueron discinecias orofaciales, rigidez y distonias. En los reportes de adultos de reporta como los síntomas psiquiátricos como numero 1, en este estudio fue el cuarto grupo.

En el grupo mayor de 12 años el grupo de síntomas mas con tambien fueron las crisis convulsivas, sino tambien la generalizadas la mayor frecuencia tanto en hombres como en mujeres, se observa tambien en segundo lugar los síntomas relacionados con la alteración del estado de conciencia y en tercer lugar se encuentran los síntomas psiquiátricos de los cuales ansiedad con el 100% de los pacientes agresividad e irritabilidad con un 87.5% de los casos.

Los datos en el diagnóstico no indican que el tiempo de diagnóstico confirmado desde el inicio de los síntomas fue de 47 días, cabe mencionar que existen mutils fac-

tores que afectan el diagnóstico oportuno como la educación de los familiares de los pacientes y la baja sospecha de la enfermedad, en los último años se vio disminución de los días de confirmación del diagnóstico. Además las pruebas de detección de anticuerpos se encuentran disponibles dos veces por mes.

Con esto los días para la aplicación de inmunoglobulina a 2 gramos por kilogramo desde el inicio de los síntomas fue de un mínimo de 13 días y un máximo de 105 días. El inicio de esteroides como pulsos de metilprednisolona se encontró en 59 días, mínima es de 15 días, la mayoría recibió 5 dosis. En cuanto a la aplicación de monoclonales como manejo de terapia refractaria el promedio de infusión de rituximab desde el inicio de los síntomas en los pacientes que requirieron de esta terapia fue de 71 días, con un mínimo de 35 días. Durante el tiempo de estudio dos pacientes presentaron reacción anafiláctica como efecto secundario en la primera administración de rituximab. El inicio de micofenolato fue de 68 días.

Se piensa que el retraso en el tratamiento enérgico está en las comorbilidades de los pacientes como son las infecciones.

Para la evaluación clínica se tomó como referencia la escala de RANKIN modificada encontrando que casi el 72% de los pacientes se encuentra en una escala de 0-1 casi un 50% en escala de 0, el tiempo de seguimiento el mínimo fue de 6 meses y el máximo lleva un seguimiento de 40 meses.

Como casos particulares encontramos 1 paciente que durante esta misma hospitalización, se diagnosticó: Síndrome antifosfolípidos y Lupus eritematoso sistémico, por lo que se debe valorar cada paciente para ampliar el abordaje en sospecha de alguna otra enfermedad autoinmune.

CONCLUSION:

En la elaboración de este estudio se evidencio la necesidad de una sospecha diagnostica a lo largo del tiempo a aumentado y se acortan los tiempos de inicio de tratamiento y la necesidad de sistematizar el uso de medicamentos, enfocados en la evaluación clínica semanal para iniciar prontamente tratamiento de segunda línea así como el uso de antimetabolitos como micofenolato o metotrexate.

Todo lo anterior y por la fisiopatología de la enfermedad nos hace pensar que los pacientes deben iniciar en cuanto las condiciones lo permita y de acuerdo a su evolución uso de antimetabolitos.

Dentro de la evaluación clínica aún no contamos en el grupo de pacientes pediátrica con alguna escala clínica que nos permita de manera rápida y objetiva evaluar la evolución del paciente y no retrasar el inicio de tratamiento de manera escalonada.

En cuanto a los datos clínicos podemos decir que lo síntomas más comunes que se registraron fueron la crisis convulsivas, con crisis parciales para ambos sexos ya que en algunas series se encuentra con predominio de parciales para hombres.

Con forme los pacientes presentan más edad la expresión de síntomas psiquiátricos es más frecuente.

Cabe mencionar que durante el estudio no se reportó mortalidad al momento de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Zhang, L., Wu, M. Q., Hao, Z. L., Chiang, S. M. V., Shuang, K., Lin, M. T., Li, J. M. (2017). Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy and Behavior*, 68, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.019>.
2. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* (2005) 58:594–604. doi:10.1002/ana.20614.
3. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* (2007) 61:25–36. doi:10.1002/ana.21050.
4. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* (2009) 66:11–8. doi:10.1002/ana.21756.
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:835–844. [PubMed: 20952256].
6. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10:63–74. [PubMed: 21163445].
7. Remy, K. E., Custer, J. W., Cappell, J., Foster, C. B., Garber, N. A., Walker, L. K., ... Bagdure, D. (2017). Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Frontiers in Pediatrics*, 5(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00250>.
8. Zito, K., & Scheuss, V. (2009). NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, 276–283.
9. D. R. Lynch, N. J. Anegawa, T. Verdoorn, and D. B. Pritchett, “N-methyl-D-aspartate receptors: different subunit requirements for binding of glutamate antagonists, glycine antagonists, and channel-blocking agents,” *Molecular Pharmacology*, vol. 45, no. 3, pp. 540–545, 199.
10. E. A. Waxman and D. R. Lynch, “N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease,” *The Neuroscientist*, vol. 11, no. 1, pp. 37–49, 2005.
11. J. T. Coyle, “Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis,” *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 26, no. 4–6, pp. 365–384, 2006. !33
12. J. Dalmau, A. J. Gleichman, E. G. Hughes et al., “Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies,” *Lancet Neurology*, vol. 7, no. 12, pp. 1091–1098, 2008.
13. M. J. Titulaer, L. McCracken, I. Gabilondo et al., “Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study,” *Lancet Neurology*, vol. 12, no. 2, pp. 157–165, 2013.
14. T. J. Kleinig, P. D. Thompson, W. Matar et al., “The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis,” *Movement Disorders*, vol. 23, no. 9, pp. 1256–1261, 2008.

15. Liu, C., Zhu, J., Zheng, X., Ma, C., & Wang, X. (2017). Review Article Anti-NMethyl-D-aspartate Receptor Encephalitis : A Severe , Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6361479>.
16. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, Didelot A, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti- NMDA encephalitis. *Brain*. 2012; 135:1606–1621. [PubMed: 22544902].
17. Wade, M., Li, Y.-C., & M. Wahl, G. (2013). Pediatric Anti-NMDAR encephalitis- Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *Nature Reviews Cancer*, 13(2), 83–96. <https://doi.org/10.1002/ana.22528>. Toll-like.
18. Wang, Y., Zhang, W., Yin, J., Lu, Q., Yin, F., He, F., & Peng, J. (2017). Anti-Nmethyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *Journal of Neuroimmunology*, 312(January), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.005>.
19. Suppiej, A., Nosadini, M., Zuliani, L., Pelizza, M. F., Toldo, I., Bertossi, C., Sartori, S. (2016). Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain and Development*, 38(7), 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.01.009>.
20. Lee, W. J., Lee, S. T., Moon, J., Sunwoo, J. S., Byun, J. I., Lim, J. A., ... Chu, K. (2016). Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*, 13(4), 824–832. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>.
21. Schmidt, L. S., Kjær, T. W., Schmiegelow, K., & Born, A. P. (2017). EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(5), 795–797. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.05.008>.
22. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-1098. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.

ANEXOS

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<p>Presencia de anticuerpos LCR.</p>	<p>Son los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores NMDA que se encuentran en su mayoría en el cerebro reportados en LCR</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1.- + 2.- ++ 3.- +++</p>
<p>Presencia de anticuerpos en suero.</p>	<p>Son los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores NMDA que se encuentran en su mayoría en el cerebro reportados en suero.</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1.- + 2.- ++ 3.- +++</p>
<p>Alteraciones en el LCR</p>	<p>Son cambios en el líquido cefalorraquídeo LCR que reflejan los procesos patológicos básicos en diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, desmielinizantes, degenerativas y autoinmunes.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

<p>Aislamiento de agentes patógenos.</p>	<p>Aislamiento de agentes infecciosos pueden invadir los órganos diana (Cerebro) a partir de un foco infeccioso cercano por contigüidad, por vía hematológica, siguiendo diversas vías nerviosas, en el LCR.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Edad</p>	<p>Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es describir los síntomas clínicos por edad</p>	<p>Intervalo</p>	<p>Años, Meses</p>
<p>Sexo</p>	<p>Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Hombre 2.- Mujer</p>
<p>Uso de Inmunoglobulina Humana</p>	<p>La inmunoglobulina es un hemoderivado, que se prepara mediante concentración de globulinas, principalmente IgG, extraído de plasma humano.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

<p>Esteroides</p>	<p>Los esteroides sistémicos son un grupo de medicamentos que se utilizan por vía oral, por vía endovenosa o intramuscular, estos son derivados de sustancias producidas por las glándulas suprarrenales.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Monoclonales</p>	<p>Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Micofenolato</p>	<p>Micofenolato mofetilo es un pro-fármaco de ácido micofenólico, un agente inmunosupresor. inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

<p>Azatioprina</p>	<p>Derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Metotrexate</p>	<p>Es un antimetabolito de la familia de los folatos. Es un análogo de la aminopterina, producto que también deriva del ácido fólico. Con efecto inmunosupresores, inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahydrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Anticonvulsivantes</p>	<p>Es un término que se refiere a un fármaco, u otra sustancia destinada a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

<p>Antipsicóticos</p>	<p>Es un fármaco que comúnmente, aunque no exclusivamente, se usa para el tratamiento de las psicosis. Los neurolepticos ejercen modificaciones fundamentalmente en el cerebro y están indicados especialmente en casos de esquizofrenia, por ejemplo, hacer desaparecer las alucinaciones, para tratar episodios maníacos con o sin síntomas psicóticos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Relajantes muscular</p>	<p>Son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

<p>Antibióticos</p>	<p>Es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente son fármacos usados en el tratamiento de infecciones por bacterias.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Antivirales</p>	<p>Tipo de fármaco usado para el tratamiento de infecciones producidas por virus.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>
<p>Síntomas psiquiátricos y del comportamiento</p>	<p>Las alteraciones de conducta asociadas a las enfermedades neurológicas muestran cómo el sistema neuroendocrino, la amígdala, el hipocampo, las conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico, la corteza frontal y temporal regulan la emoción y la conducta</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.-Ansiedad. 2.-Irritabilidad 3.-Insomnio 4.-Paranoia. 5.-Agresión 6.-Alucinaciones auditivas o visuales 7.-Desinhibición sexual 8.-Psicosis. 9.- Otros</p>

<p>Convulsiones</p>	<p>Sintoma transitorio caracterizado por actividad neuronal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares como la contracción y distensión repetida y temblorosa de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente violenta, así como de alteraciones del estado mental del sujeto y trastornos psíquicos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.-Convulsiones parciales. 2.-Convulsiones generalizadas. 3.-Estado epiléptico</p>
<p>Disfunciones Motoras</p>	<p>Es aquella que provoca en la persona que la presenta alguna disfunción en el aparato locomotor. Implica ciertas limitaciones posturales, de desplazamiento y de coordinación de movimientos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Discinesias orofaciales. 2.- Corea. 3.- Balismo. 4.- Atetosis. 5.- Rigidez. 6.- Movimientos estereotipados 7.- Uopistótonos. 8.-Hemiparesia 9.- A t a x i a cerebelosa. 10.- Otros</p>

<p>Disfunción de la memoria.</p>	<p>Alteración sistema del cerebro que procesa información de tal manera que dispondrá para utilizar posteriormente.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Pérdida de memoria a corto plazo. 2.- Pérdida de memoria a largo plazo</p>
<p>Transtornos del habla</p>	<p>Se refieren a las dificultades en la producción de los sonidos requeridos para hablar o problemas con la calidad de la voz.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.-Mutismo.2.- Ecolalia. 3.- Balbuceo 4.- Perseverancia. 5.- Otros</p>
<p>Disminución del nivel de conciencia.</p>	<p>Disminución del proceso fisiológico en el cual el individuo mantiene un estado de alerta, con pleno conocimiento de sí mismo y de su entorno</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Si 2.- No</p>

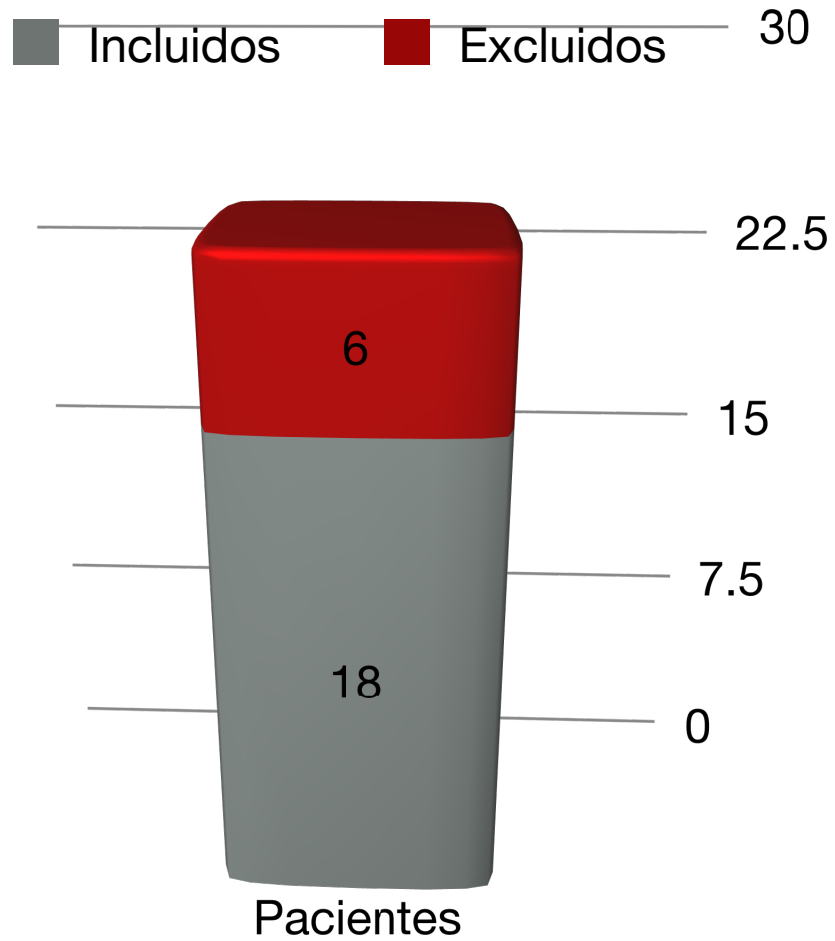
<p>Disfunciones autonómicas.</p>	<p>Disfunción autonómica, no se refiere a una enfermedad en particular. Las disautonomías pueden a su vez ser generalizadas o localizadas</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.-Hipertermia 2.-Taquicardia 3.-Bradicardia 4.-hipersalivación 5.Hipotensión 6.-Hipertensión 7.- Incontinencia urinaria 8.- Disfunción sexual. 9.- Otros.</p>
<p>Hipoventilación central</p>	<p>Alteraciones en el patron respiratorio.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- Fase 1 respiración 2.- Fase 2 Respiración 3.- Fase 3 respiración.</p>
<p>Manejo de terapia intensiva</p>	<p>Se considero a cada paciente que durante su evolución requirió manejo de terapia intensiva.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Si 2= No</p>
<p>Estancia de terapia intensiva</p>	<p>Se considero el numero de días que permanecia en el área de terapia intensiva pediátrica</p>	<p>Intervalo</p>	<p>Dias</p>

<p>Escala de Rankin Modificada ultima consulta de inmunologia</p>	<p>Se utiliza para medir el resultado funcional tras un ictus y es una de las escalas más usadas.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0 - No síntomas ni limitaciones</p> <p>1- No discapacidad significativa</p> <p>2 - Discapacidad leve</p> <p>3 - Discapacidad moderada</p> <p>4 - Discapacidad moderada-severa</p> <p>5 - Discapacidad severa</p> <p>6 - Muerte</p>
--	---	--------------------	---

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Abril	May	Jun	Julio	Agost	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	X								
Marco teórico - Antecedentes	X								
Marco teórico - Planteamiento del Problema	X								
Marco teorico - Justificación y Objetivos	X								
Entrega de protocolo		X							
Material y metodos Análisis estadístico			X						
Procesamiento de la información			X	X					
Análisis de la información				X					
Presentacion de la tesis					X				

Grafico: 0 Pacientes incluidos y excluidos



● Hombres 12 ● Mujeres 6
Grafico: 1 Distribución por sexo

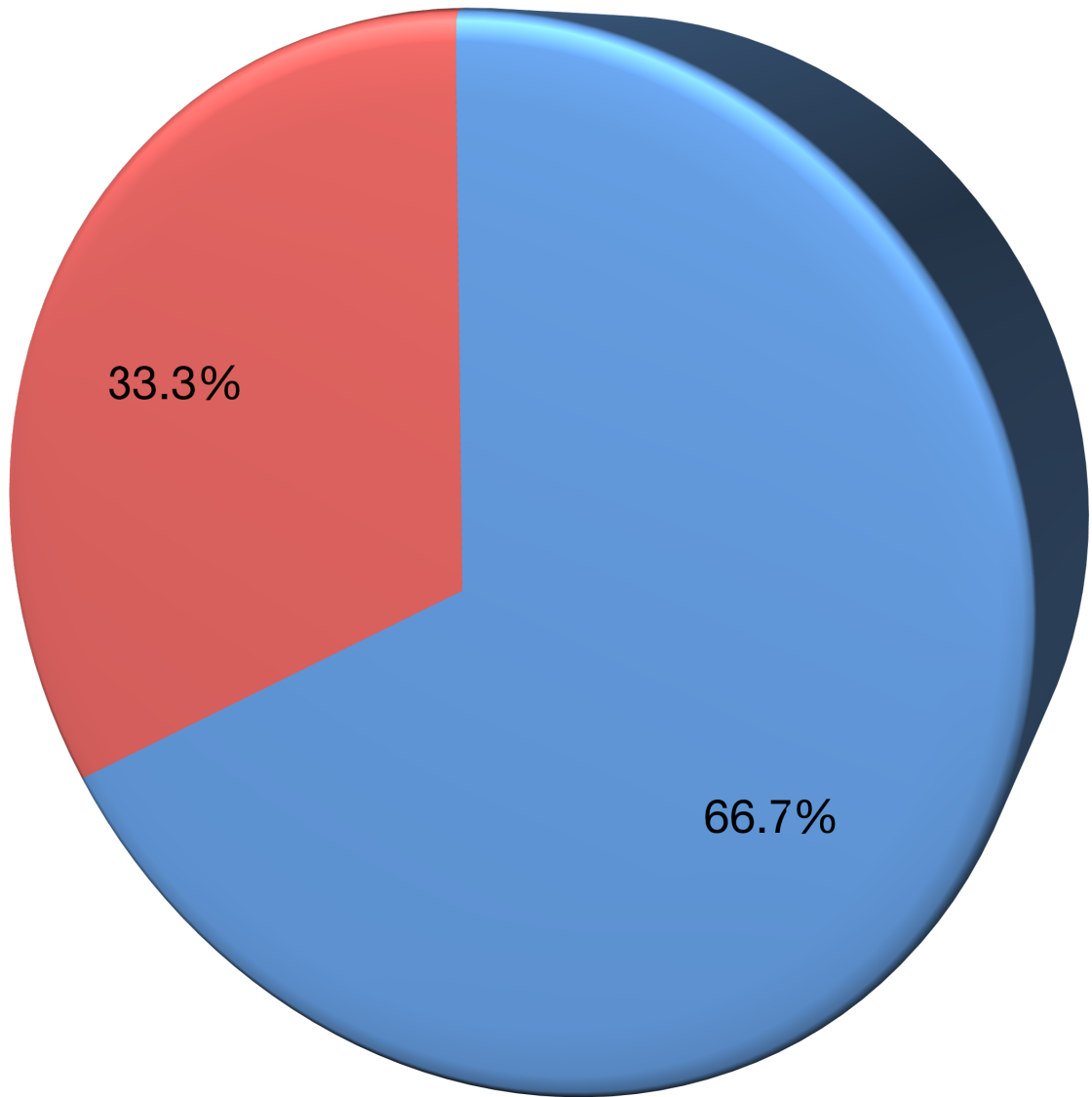
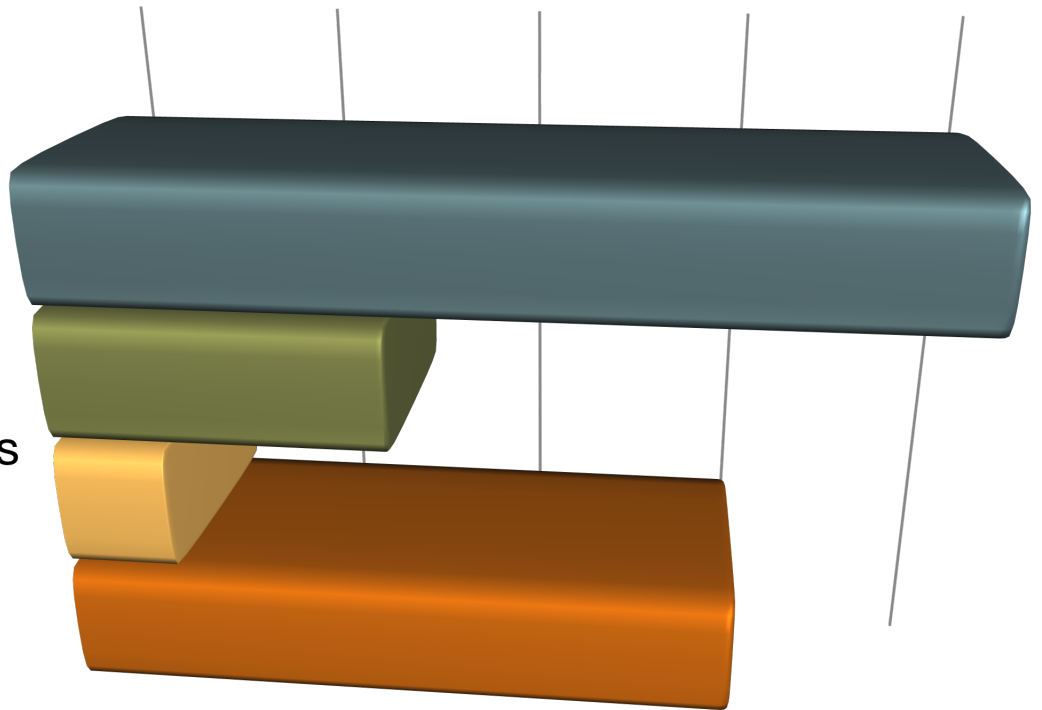


Gráfico: 2 Resultado pacientes con ANAS

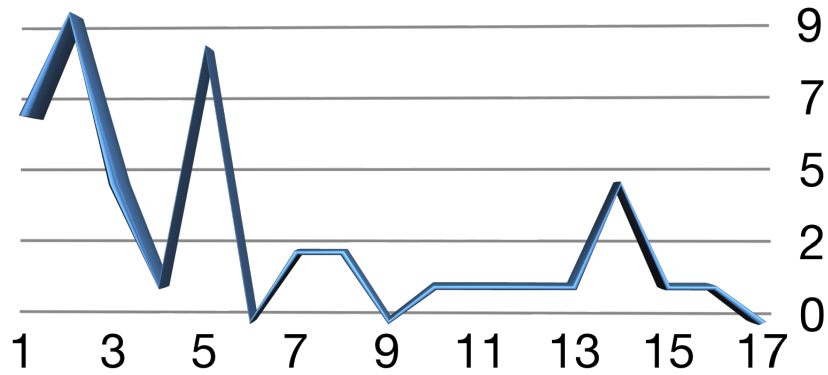
■ Negativo ■ (+) ■ (++) ■ No tiene

0 2 4 6 8

Numero de pacientes

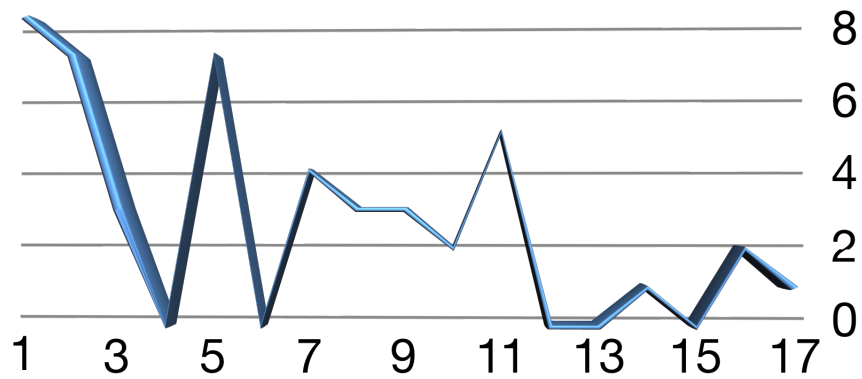


Grafica: 3
Sintomas psiquiatricos < 12 años



1. Ansiedad	5. Agresividad	9. Desinhibicion sexual	13. Indiferencia al medio	17. Soliloquios
2. Irritabilidad	6. Alucinaciones Auditivas	10. Psicosis	14. Labilidad emocional	
3. Insomnio	7. Alucinaciones Visuales	11. Desorientacion	15. Terrores nocturnos	
4. Paranoia	8. Alucinaciones Auditivas/Visuales	12. Hiperactividad	16. Risas inmotivadas	

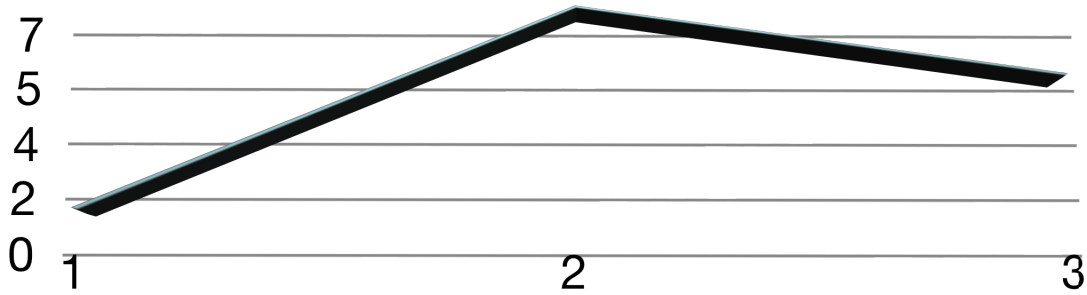
Grafica: 4
Sintomas psiquiatricos > 12 años



1. Ansiedad	5. Agresividad	9. Desinhibicion sexual	13. Indiferencia al medio	17. Soliloquios
2. Irritabilidad	6. Alucinaciones Auditivas	10. Psicosis	14. Labilidad emocional	
3. Insomnio	7. Alucinaciones Visuales	11. Desorientacion	15. Terrores nocturnos	
4. Paranoia	8. Alucinaciones Auditivas/Visuales	12. Hiperactividad	16. Risas inmotivadas	

Grafica: 5

■ Sintomas Convulsiones < 12



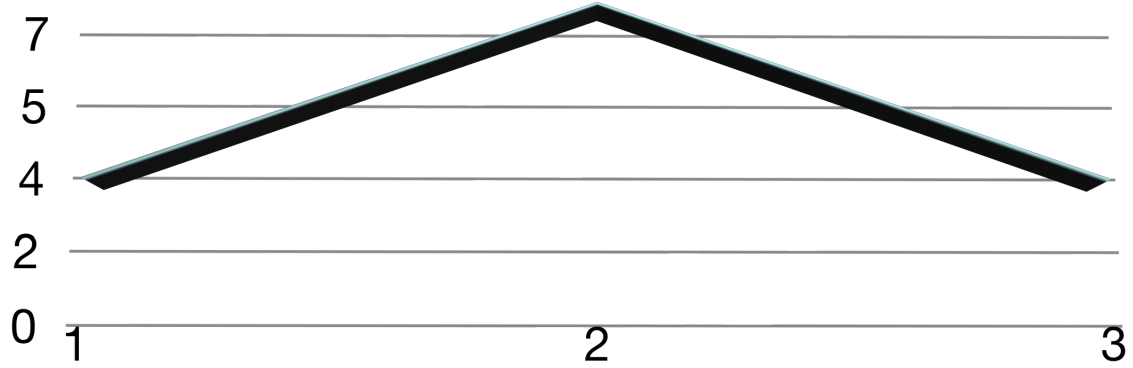
1. Crisis parciales

2. Crisis parciales

3. Estado epiléptico

Grafica: 6

■ Sintomas Convulsiones > 12



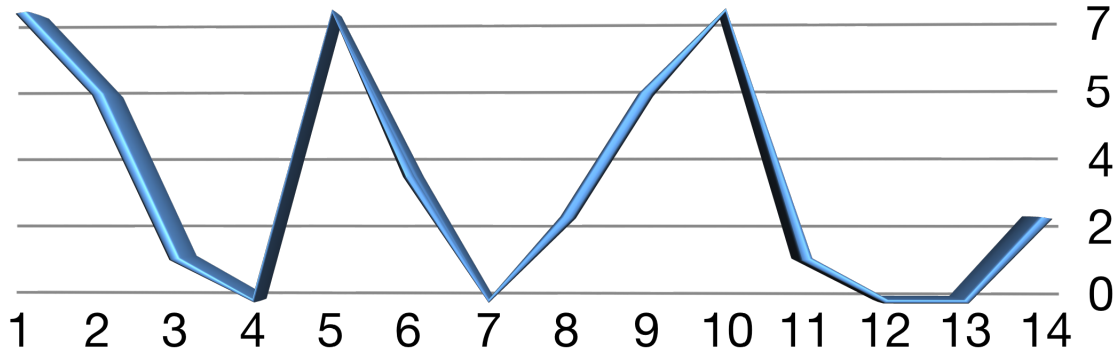
1. Crisis parciales

2. Crisis parciales

3. Estado epiléptico

Grafica: 7

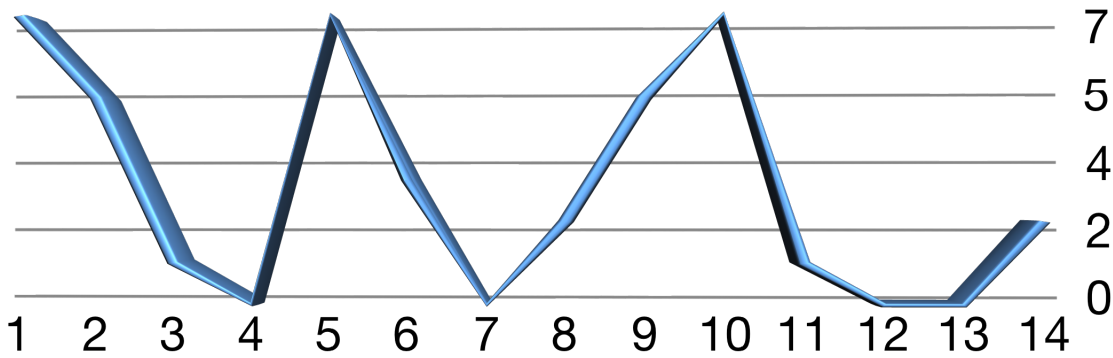
— Sintomas Motores < 12 años



1. Discinecias orofaciales	2. Corea	3. Balismo	4. Atetosis	5. Rigidez
6. Movimientos estereotipados	7. Uopistotonos	8. Hemiparesia	9. Ataxia	10. Distonias
11. Alteración de la mecánica de la deglución	12. Hipomimia	13. Mioclonias	14. Afasia Motora	

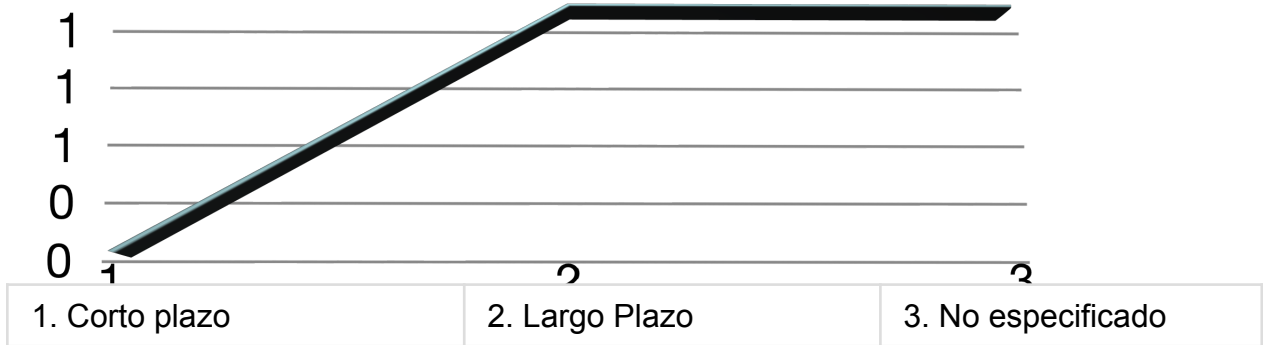
Grafica: 8

— Sintomas Motores > 12 años

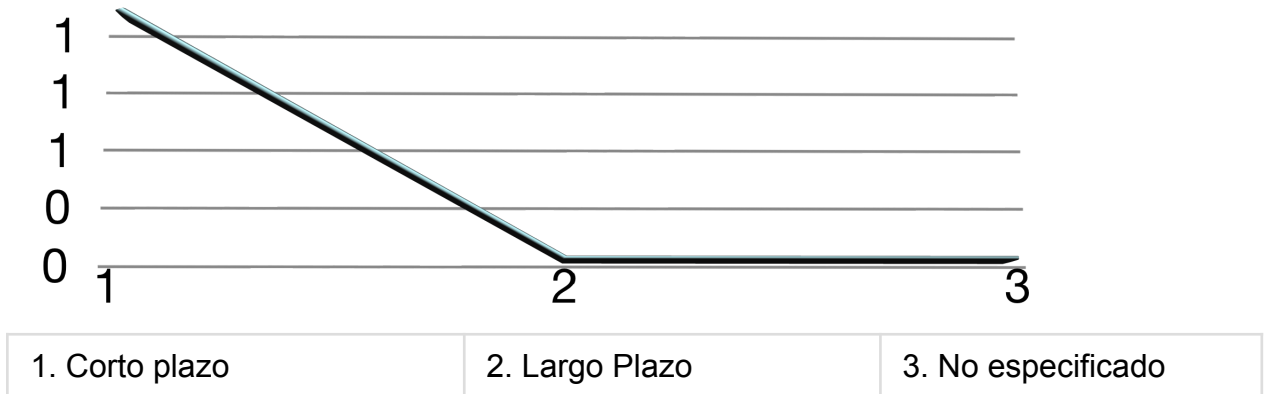


1. Discinecias orofaciales	2. Corea	3. Balismo	4. Atetosis	5. Rigidez
6. Movimientos estereotipados	7. Uopistotonos	8. Hemiparesia	9. Ataxia	10. Distonias
11. Alteración de la mecánica de la deglución	12. Hipomimia	13. Mioclonias	14. Afasia Motora	

Grafica: 9
— Sintomas Memoria < 12

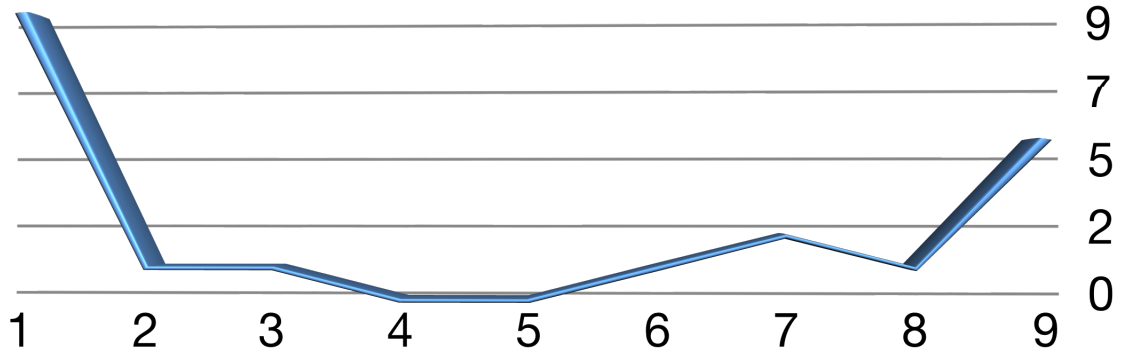


Grafica: 10
— Sintomas Memoria > 12



Grafica: 11

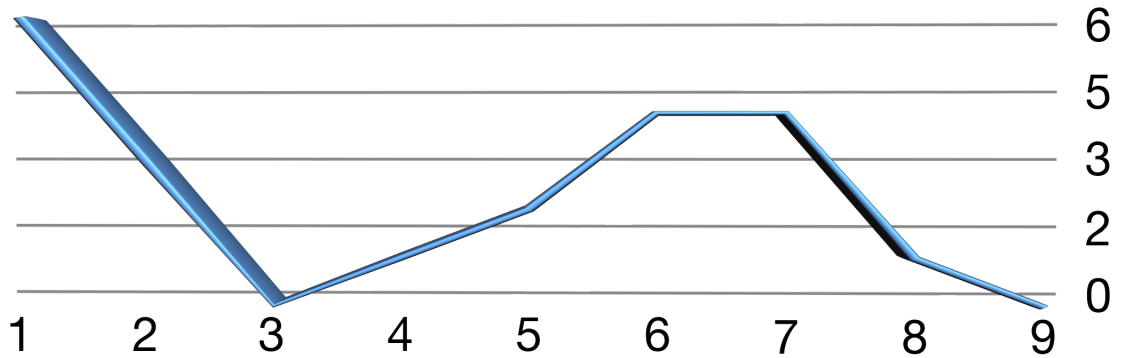
— Sintomas Lenguaje < 12 años



1. Mutismo	2. Ecolalia	3. Balbuceo	4. Perseverancia	5. Tartamudeo
6. Coprolalia	7. Fonemas incomprensibles	8. Bradilalia	9. Dislalia	

Grafica: 12

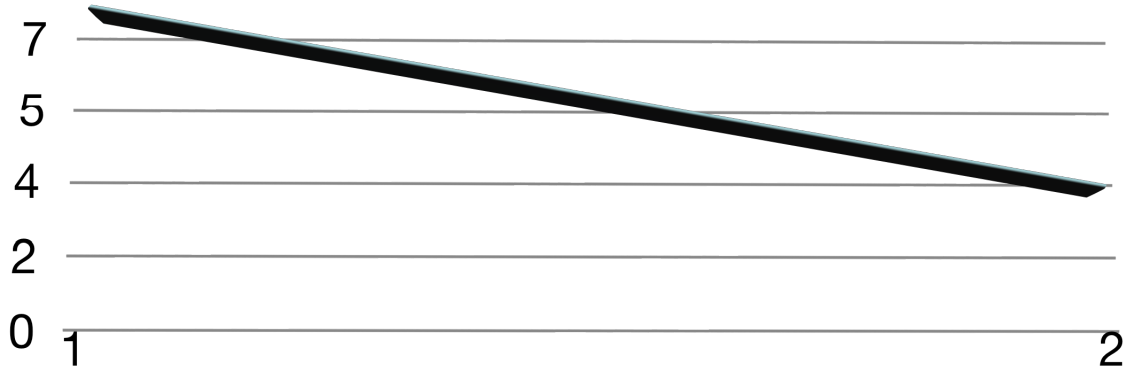
— Sintomas Lenguaje > 12 años



1. Mutismo	2. Ecolalia	3. Balbuceo	4. Perseverancia	5. Tartamudeo
6. Coprolalia	7. Fonemas incomprensibles	8. Bradilalia	9. Dislalia	

Grafica: 13

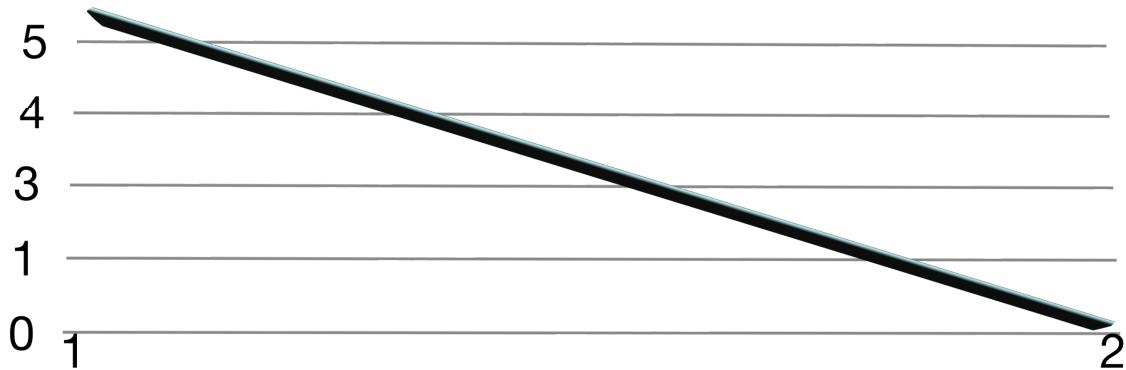
■ Sintomas Estado de conciencia < 12



1. Si presente	2. No presente
----------------	----------------

Grafica: 14

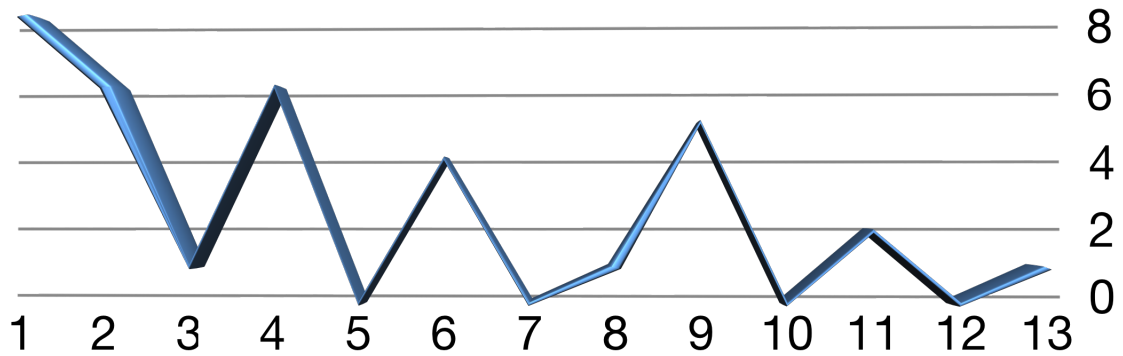
■ Sintomas Estado de conciencia > 12



1. Si presente	2. No presente
----------------	----------------

Grafica: 15

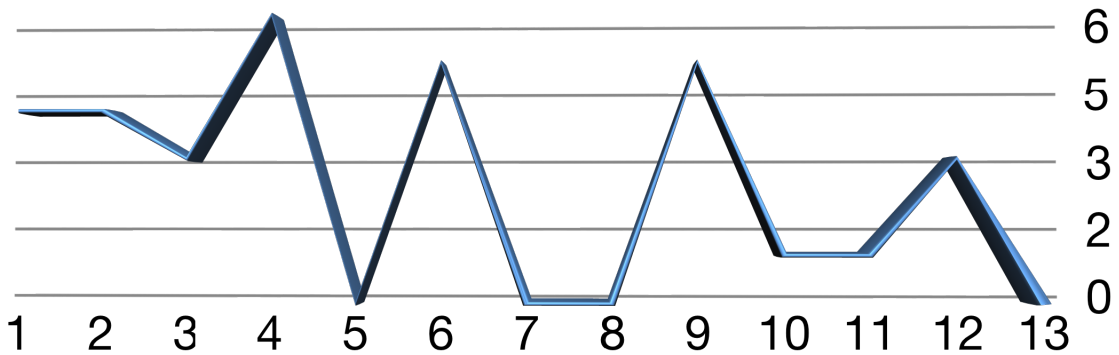
— Síntomas Disautonómicos < 12 años



1. Fiebre	2. Taquicardia	3. Bradicardia	4. Sialorrea	5. Hipotension
6. Hipertensión	7. Incontinencia urinaria	8. Incontinencia fecal	9. Incontinencia urianria y fecal	10. Cambios de temperatura de extremidades
	11. inversion del ciclo sueño vigilia	12. Cambios de coloración	13. Vomitos	

Grafica: 16

— Síntomas Disautonómicos > 12 años



1. Fiebre	2. Taquicardia	3. Bradicardia	4. Sialorrea	5. Hipotension
6. Hipertensión	7. Incontinencia urinaria	8. Incontinencia fecal	9. Incontinencia urianria y fecal	10. Cambios de temperatura de extremidades
	11. inversion del ciclo sueño vigilia	12. Cambios de coloración	13. Vomitos	