



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

***“ ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR N-METIL-D-
ASPARTATO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2014
A JULIO DEL 2018”***

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. ALFREDO GALINDO MARTÍNEZ



CIUDAD DE MEXICO.

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.

TÍTULO DE TESIS

" ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2014 A JULIO DEL 2018"




DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



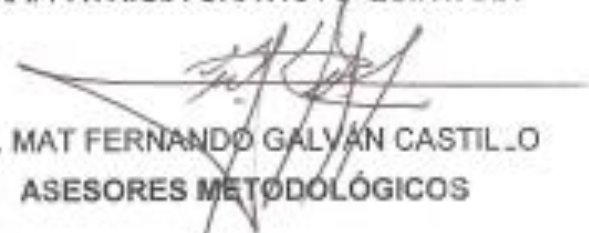
DRA PATRICIA HERRERA MORA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DEL INP

TUTOR



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana.....

Por creer en mí en el amor otorgado cada día por apoyarme en la búsqueda de mi sueño.

A mis maestros...

Por compartir sus conocimientos, por creer en mí y ayudar a entender la patología del paciente pediátrico, por enseñarme a tratar a este tipo de pacientes, y conocer la importancia de cada una de las patologías obtener el diagnóstico y tratamiento oportuno.

ÍNDICE

1. MARCO TEORICO
 - 1.1 ANTECEDENTES GENERALES
 - 1.1.1 DEFINICION DEL PROBLEMA
 - 1.1.2 EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS
 - 1.1.3 FISIOPATOLOGIA
 - 1.1.4 DIAGNOSTICO
 - 1.1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
 - 1.1.6 TRATAMIENTO
 - 1.1.7 PRONOSTICO
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACION
4. OBJETIVOS
 - 4.1 OBJETIVO GENERAL
 - 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS
5. METODOLOGIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO
6. UNIDAD DE ANALISIS
7. TAMAÑO DE LA MUESTRA
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO
 - 8.1 CRITERIOS DE INCLUSION
 - 8.2 CRITERIOS DE EXCLUSION
9. VARIABLES
10. BIOETICA
11. RESULTADOS
12. DISCUSION
13. CONCLUSION
14. ANEXOS
 - 14.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
 - 14.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
15. BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

La encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-metil- D -aspartato (anti R-NMDA) es una enfermedad autoinmunitaria que se produce cuando los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores N- metil-D- aspartato éstos se encuentran en la superficie neuronal, son proteínas que participan en el control de los impulsos eléctricos del sistema nervioso central para realizar sinapsis y otras funciones como aprendizaje, memoria, cognición. La incidencia anual de encefalitis autoinmune es del 21% de todas las encefalitis al año. Afecta a individuos entre 8 meses y 85 años, edad media de inicio de 21 años. Los desencadenantes del trastorno comprenden infecciones virales, tumores y otros factores desconocidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación observacional, retrospectivo y descriptivo. Se analizaron los registros de 40 pacientes pediátricos con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune confirmada por la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA en líquido cefalorraquídeo por inmunofluorescencia indirecta , que ingresaron al Instituto Nacional Pediatría en el periodo establecido de enero del 2014 a julio del 2018.

La encefalitis autoinmune es una enfermedad progresiva y devastadora que afecta el sistema nervioso central, el diagnóstico y tratamiento oportuno con inmunoterapia , evitará complicaciones de la enfermedad que ponen en riesgo la vida de los pacientes susceptibles, disminuirá las secuelas y los días de estancia intrahospitalaria

RESULTADOS

De enero del 2014 a Julio del 2018, se detectaron 40 pacientes Encefalitis anti receptor-NMDA(EA anti R-NMDA) que se confirmó por la presencia de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta en LCR. Predominó el sexo masculino 24:40 (60%) de los casos, el grupo más afectado fue el de los adolescentes.

En esta serie los síntomas predominantes al ingreso fueron: alteración del estado de alerta asociado a síntomas psiquiátricos en todos los casos 40/40 (100%), crisis convulsivas agudas en 38/40 (95%), afasia y mutismo 37/40 (92.5%), trastorno del movimiento 34/40 (85%), afeción del sueño 30/40 (75%), alteraciones en la memoria 26/40 (65%), cefalea 26/40(65%) y debilidad 24/40 (60%).. En 60%(24/40) de los pacientes se identificó una fase prodrómica.

DISCUSIÓN

En esta serie los síntomas predominantes fueron alteración del estado de alerta (confusión), fallas la memoria, alteraciones del ciclo vigilia sueño, crisis convulsivas y trastorno del movimiento, la literatura internacional reporta estos síntomas como los más comunes, asociados a éstos se encuentra la disfunción cognitiva confusión, amnesia, síntomas psiquiátricos (paranoia, alucinaciones, agitación, agresión, depresión, ansiedad). La presentación de los síntomas difiere ligeramente entre niños en comparación con adolescentes y adultos, que reporta que los niños pueden presentar otros síntomas neurológicos como hemiparesia o ataxia lo que concuerda con este estudio. ^(1,8)

CONCLUSION

Las Encefalitis autoinmunes anti R-NMDA se produce por afección de los receptores de superficie glutamato NMDA. Entidad progresiva que puede causar la muerte, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno con inmunoterapia es crucial. Deberá sospecharse ante el inicio de síntomas psiquiátricos o crisis convulsivas asociadas a movimientos anormales posterior a una infección viral de la vía aérea superior o cuadro enteral. Entidad reversible, el tratamiento temprano y adecuado, mejora el pronóstico en los pacientes afectados por encefalitis autoinmune.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos anti-receptor N-metil- D -aspartato (anti R-NMDA) es una enfermedad autoinmunitaria que se produce cuando los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores NMDA que se encuentran en la superficie neuronal, éstos receptores son proteínas que participan en el control de los impulsos eléctricos en el sistema nervioso central, y su función es esencial para funciones complejas como; el juicio, la percepción de la realidad, la interacción humana, la formación y recuperación de la memoria, el control de las actividades inconscientes como la respiración, la deglución y la función autónoma. ⁽¹⁾

La encefalitis del anti-receptor NMDA se identificó por primera vez en cuatro mujeres con teratomas ováricos que presentaron síntomas psiquiátricos, pérdida de memoria, niveles alterados de conciencia e hipoventilación central. Dos años después, el antígeno asociado se descubrió en altas concentraciones en las neuronas del hipocampo, y fue identificado por Josep Dalmau y su equipo, este trastorno es un tipo de encefalitis límbica que se encuentra típicamente en mujeres jóvenes con teratomas paraneoplásicos. Sin embargo, la enfermedad ha sido reportada en ambos sexos, con edades desde menores de un año hasta la novena década de la vida, asociada a tumores, enfermedad paraneoplásica o posterior a procesos infecciosos ^(1,2)

La encefalitis autoinmune se divide en anticuerpos contra las proteínas sinápticas intracelulares como la encefalitis anti-RNMDA y las encefalitis asociadas a linfocitos T, con anticuerpos contra los antígenos intracelulares y las asociadas a otros trastornos autoinmunes.⁽¹⁾

El cuadro clínico comprende síntomas psiquiátricos: agitación psicomotriz, paranoia, alucinaciones y agresión, trastorno del movimiento como discinesias, convulsiones y puede progresar a inestabilidad autonómica, disminución del nivel de conciencia, catatonia e hipoventilación central, hasta requerir soporte ventilatorio. ^(1,2)

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia anual de encefalitis, de cualquier etiología, es de 2 a 3 casos por 100,000 pacientes en el norte de Europa (9), de los cuales, al menos el 20% son mediada por inmunidad (4)

La prevalencia exacta de las encefalitis autoinmunes es incierta, existiendo un aumento importante del reporte de casos en los últimos 10 años, asociado al avance en la pesquisa de los anticuerpos contra un antígeno celular específico. Desde que se descubrieron los Anticuerpos anti R-NMDA en el 2005, la prevalencia de la encefalitis por Anticuerpos anti R-NMDA ha aumentado de manera exponencial; así en un estudio de las causas de encefalitis a todas las edades realizado de 2004-2006, las encefalitis autoinmunes constituyeron 21% del total, siendo la encefalomielitis aguda diseminada la causa autoinmune más frecuente, seguida por la por Anticuerpos anti R-NMDA, siendo las causas infecciosas del total constituyen el 42% siendo esta la encefalitis por el virus Herpes Simple tipo 1 en el primer lugar (19%).(5).

En una cohorte entre el 2007-2011 del “Proyecto de encefalitis de California”, la encefalitis por Anticuerpos anti R-NMDA fue la primera causa de encefalitis (41% del total), superando inclusive a las causas virales individuales en los menores de 30 años (38% enterovirus, 9% Virus herpes Simple 1), estimándose que la encefalitis por Anticuerpos anti R-NMDA representa al menos 1% de los pacientes jóvenes en cuidados intensivos.(5)

Se estima que la edad media al inicio de los síntomas es 21 años; sin embargo, se han reportado casos en individuos con edades comprendidas entre 8 meses y 85 años. Un total de 80% de los pacientes con encefalitis anti-R-NMDA son mujeres, con una edad media de inicio de 21 años (rango de edad: 8 meses a 85 años). En los grupos de edad de < 12 años o > de 45 años, se ha informado de una mayor proporción de pacientes varones (hasta 40%). (6)

La mayoría de los tumores se encuentran en las mujeres aproximadamente entre 12 y 45 años de edad. Detección de teratomas u otro tumores son menos comunes en niños preadolescentes se ha encontrado que el sexo está asociado con algunos de los más jóvenes y casos más antiguos. Los pacientes con encefalitis anti-NMDA-R de tipo paraneoplasica se reportan con mayor frecuencia

en pacientes asiáticos y negros, que sugiere un posible riesgo genético asociado con este desorden. ⁽⁶⁾

En un estudio de series de casos que contiene 51 pacientes con Encefalitis anti-NMDAR del suroeste de China, 32 (63%) los pacientes eran mujeres. El trastorno es más probable que afectan a individuos más jóvenes, aunque pacientes de todas las edades pueden ser afectados. La edad media de 577 pacientes diagnosticados de encefalitis autoinmune anti-R-NMDA fue de 21 años (rango 1-85). Aproximadamente el 40% eran niños. La edad mínima reportada fue de 2 meses. ⁽²⁾

NEUROBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Hay evidencia convincente que sugiere un trastorno neuropsiquiátrico como consecuencia de la inmunoglobulina IgG1 e IgG3 anticuerpos que se unen a la subunidad GluN1 del NMDA-R. Aunque esta clase de anticuerpos puede activar el sistema de complemento, depósitos de complemento se han encontrado solo en teratomas periféricos, y no en el cerebro mismo. ⁽¹⁾

El receptor N-Metil-D-Aspartato, es un receptor del glutamato inotrópico, encontrado en las membranas neuronales. Aunque concentrado en el hipocampo, estos receptores también se encuentran en muchas otras áreas del cerebro (regiones corticales, subcorticales, corteza sensoriales y de asociación). El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, involucrado en la excitación postsináptica de neuronas y plasticidad neuronal. ^(1,2)

En la mayoría de las vías del hipocampo, los receptores N-MDA están implicados en la modificación sináptica, aprendizaje espacial y formación de la memoria. ⁽¹⁾

La excitación del receptor-NMDA puede conducir a la neurotoxicidad, y se cree que está involucrado en la fisiopatología de varias lesiones cerebrales agudas, incluido el estado epiléptico. La hipofunción del R- NMDA produce psicosis, enfermedad de Alzheimer y encefalitis autoinmune. ⁽⁷⁾

La vulnerabilidad genética junto con un virus previo la infección puede predisponer a algunas personas a desarrollar encefalitis anti-R- NMDA. Se ha propuesto que una infección viral puede desencadenar una respuesta inflamatoria que interrumpe la barrera hematoencefálica, permitiendo que los autoanticuerpos entren al sistema nervioso central, existe además producción intratecal de anticuerpos. Ésta hipótesis se apoya en el hallazgo de linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en fases tempranas de la enfermedad, mientras que el líquido cefalorraquídeo en etapa posterior contiene bandas oligoclonales. (7)

Sin embargo, esta respuesta inmune es autolimitada, porque incluso para pacientes sin tumores, Los títulos de anticuerpos disminuyen gradualmente, correlacionando con la mejora cognitiva, A pesar de varios avances en nuestra comprensión del NMDA-R y manifestaciones clínicas de su encefalitis asociada, el desencadenante inmune subyacente permanece desconocido. (4,7)

ETIOLOGIA

La frecuencia de encefalitis anti-NMDAR superó la de Etiologías virales individuales como el herpes simple tipo 1, virus del Nilo Occidental, enterovirus y virus de la varicela-zoster. Los desencadenantes del trastorno comprenden infecciones virales, tumores, y otros factores desconocidos. Se reporta que la encefalitis herpes simple, desempeña un papel vital en la activación de la síntesis de anticuerpos anti-R-NMDA en adulto joven, en las mujeres la encefalitis suele ir acompañada de teratoma de ovario, mientras que los hombres y los niños también se ven afectados, pero la presencia de un tumor es una causa infrecuente. (8)

Muchas formas de encefalitis autoinmune son paraneoplásicas, y cada una de ellas transmite un perfil de riesgo distinto para varios tumores. La detección del tumor si es necesario, la mayoría de las formas de encefalitis autoinmune responden a las terapias inmunes, aunque puede ser necesaria una supresión inmune poderosa durante semanas o meses en casos difíciles. La encefalitis autoinmune puede recaer, por lo que la atención de seguimiento es importante. (7)

Asociación con los tumores: se ha encontrado que la encefalitis anti-R-NMDA se asocia con teratoma ovárico en mujeres jóvenes. La frecuencia de un tumor subyacente depende del sexo, la edad y la etnia. (8)

Una neoplasia subyacente se pudo encontrar en un gran grupo de pacientes.(38%),especialmente en mujeres (46%). Rara vez en niñas más jóvenes menores de 12 años (6%) y pacientes masculinos (6%). La presencia de un tumor predomina en los casos entre 12 y 45 años El tumor suele ser menos descubierto en los pacientes más jóvenes, 23% de los pacientes mayores de 45 años tienen tumores subyacentes, que suelen ser carcinomas en lugar de que los teratomas. Los pacientes negros son más propensos a tener un Tumor subyacente que otros grupos étnicos. Teratoma ovárico la mayor parte de la cual es madura, es la más común. Tumor subyacente (94%). Teratoma extraovario (2%) y otros tumores (4%, como los tumores de pulmón, mama, testículo). (8)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos se clasifican en 8 grupos:

- Psiquiátricos y síntomas de comportamiento
- Convulsiones
- Trastorno del Movimiento
- Disfunción de la memoria
- Trastornos del habla
- Disminución en el nivel de conciencia
- Disfunciones autonómicas,
- Hipoventilación central.

La mayoría de los síntomas sistémicos no puede ayudarnos a distinguir la encefalitis anti-R-NMDA de otras causas de encefalitis. Dentro de unos días, usualmente menos de dos semanas, los pacientes se presentan con estas 8 categorías de síntomas. (8)

Más del 80% de los pacientes con encefalitis anti-R-NMDA, tienen síntomas inespecíficos con antecedente de infección, tales como fiebre, dolor de cabeza o una manifestación de tipo viral (digestivo, síntomas del tracto respiratorio superior). Los porcentajes de pacientes con infección antecedente en los niños son mucho más bajos. Hay un pródromo de cefalea, fiebre, vómitos, diarrea y síntomas del tracto respiratorio superior, no está claro si una la infección viral precedente precipita la patogenia de la enfermedad o si este pródromo representa una parte intrínseca del síndrome, típicamente dentro de las 2 semanas desde el inicio. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por un espectro de alteraciones neuropsiquiátricas, cambios de personalidad, deterioro de la memoria y trastorno del sueño, (8)

Características comunes de ésta fase incluyen: disfunción cognitiva, síntomas psiquiátricos (paranoia, alucinaciones, agitación, agresión, depresión, ansiedad, comportamiento autodestructivo) y convulsiones típicamente generalizadas o parciales complejas. (8,9)

1.- Síntomas psiquiátricos y conductuales: aproximadamente el 80% los desarrolla y alteraciones en el comportamiento estos incluyen ansiedad, irritabilidad, Insomnio, paranoia, agresión, auditiva o visual. Alucinaciones, desinhibición sexual, manía, trastornos cognitivos y psicosis. (8)

En pacientes menores de 18 años, esos síntomas son menos frecuentes. La diferencia puede ser atribuible a la situación que los síntomas de comportamiento se vuelven difíciles de detectar en niños pequeños, porque a menudo se manifiestan con hiperactividad, irritabilidad o berrinches. En ambos sexos, los síntomas psiquiátricos actúan como el síntoma inicial más frecuente (8,9)

Los síntomas psiquiátricos aislados son raras (4%), pero ocurren al inicio de la enfermedad o durante recaída. Los síntomas aislados incluyen principalmente pensamientos delirantes, trastornos del estado de ánimo generalmente maníaco, y conductas agresivas. (8)

Convulsiones: Aproximadamente el 70% de los casos de anti-r-NMDA presentan crisis convulsiones. En los hombres, las convulsiones suelen ser parciales, mientras que en las mujeres, las crisis convulsivas son generalizadas. (8)

En niños y adolescentes, las convulsiones son usualmente convulsiones parciales o complejas. Incluso, la encefalitis anti-NMDAR causa un estado epiléptico, que tiene un mal pronóstico, con una tasa de mortalidad del 56%. (8)

En los niños, **los problemas de conducta y las convulsiones son más comunes** y tienen la misma probabilidad de aparecer como un síntoma inicial. Aunque las convulsiones pueden reaparecer en cualquier momento durante el curso clínico, su intensidad y frecuencia tienden a disminuir con el tiempo. (9)

Trastornos del movimiento: una amplia gama de anomalías se observan movimientos frecuentes, por ejemplo. Disquinesias orofaciales, corea, balismo, atetosis, rigidez, movimientos estereotipados. (8)

Los trastornos del movimiento son más frecuente en niños y síntomas atípicos predominan las hemiparesias o la ataxia cerebelosa en este grupo de edad. Las discinesias orofaciales son las más frecuentes, incluyendo movimientos masticatorios, haciendo muecas, y la mandíbula fuerte apertura y clausura. Esos síntomas resultan en labio y lengua lesiones o dientes rotos. (8)

Disfunción de la memoria: la pérdida de la memoria a corto plazo es común. Sin embargo, se suele subestimar interfiere con la evaluación de la memoria. (8)

Trastornos del habla: disfunciones del lenguaje, incluidas reducción de la salida verbal o mutismo, ecolalia usualmente con ecopraxia, murmuración o perseverancia, en más del 70% de los pacientes con anti- Encefalitis NMDAR (8)

Disminución del nivel de conciencia: 88 de 100 pacientes. Presentado con disminución de la conciencia durante las primeras 3 semanas (8)

Disfunciones autonómicas: las manifestaciones más comunes de la inestabilidad autonómica son la hipertermia, arritmias cardíacas (taquicardia o bradicardia) hipersalivación, hipotensión,

hipertensión, incontinencia urinaria y disfunción sexual. En niños, taquicardia, hipertermia, y la hipertensión ocurre predominantemente. (8)

Hipoventilación central: aproximadamente el 70% de los pacientes desarrollan hipoventilación. Alrededor del 20% de los pacientes precisan intubación, esto ocurre cuando el paciente presenta alteración del estado de conciencia de tipo coma pero también aparece antes cuando el nivel de conciencia es relativamente conservado. (8)

En el primer mes, casi 90% de los pacientes experimentan al menos cuatro de ocho características: problemas de comportamiento y cognición, déficit de memoria, trastorno del habla, convulsiones, trastorno del movimiento, pérdida de conciencia, síntomas autonómicos e hipoventilación. (9)

Los síntomas de psicosis y deterioro de la memoria son comúnmente los hallazgos iniciales seguidos de movimientos anormales y convulsiones, un nivel de conciencia deprimido surge más tarde. (9)

Un síntoma tardío, es la inestabilidad autonómica, que puede provocar hipertensión o hipotensión, bradicardia o taquicardia, hipertermia, hipersalivación e incontinencia urinaria. La fluctuación entre la taquicardia y la bradicardia interrumpida por pausas cardíacas ha provocado el uso de un marcapasos temporal en algunos pacientes. La presencia de la inestabilidad autonómica en el contexto de la catatonia suscita preocupación por la catatonia maligna. (9)

Los problemas con el lenguaje se observan comúnmente, y van desde una reducción del rendimiento verbal hasta el mutismo (9)

El 1% permanece monosintomático, como la psicosis aislada, movimientos anormales o convulsiones. Los síntomas se presentan en más del 50% de los casos: psiquiátricos y problemas de comportamiento, convulsiones, trastornos del movimiento, disfunciones cognitivas como son: amnesia anterógrada, alteración de estado mental, trastorno del habla y disminución del nivel de conciencia. (8)

La presentación de los síntomas es diferente entre adultos y niños "más psiquiátricos en adultos", "más neurológico en niños", pérdida de memoria, también como hipoventilación central, se observa con mayor frecuencia en adultos, mientras que las disfunciones motoras y la ataxia predominan en niños. Algunos pacientes sufren disfunción del sueño, como hipersomnia e inversión de los patrones de sueño. La escala de Rankin modificada se ha utilizado para evaluar el estado neurológico de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR. En un gran estudio de cohorte de muestra, la enfermedad la severidad mostró que el 87% de los pacientes tenían una escala máxima de 5, y el 77% necesitaba el apoyo de la UCI. Por otra parte, También se produjo mejoría espontánea en varios pacientes: ⁽⁸⁾

DIAGNOSTICO

Los autores **Juan Pablo Collao Parra, César Romero Urra, Carolina Delgado Derio** establecen los siguientes criterios:

A.-CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALITIS:

1. Encefalopatía (alteración del nivel de conciencia > 24 h, incluye somnolencia, y/o cambios conductuales)
2. Dos o más de los siguientes:
 - a) Fiebre o historia de fiebre
 - b) Crisis epilépticas o signos neurológicos focales.
 - c) Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (> 4 cel/ μ L)
 - d) EEG sugestivo de encefalitis, (enlentecimientos inespecíficos, ondas periódicas, actividad epileptiforme) que no se atribuyan a otra causa
 - e) Alteraciones en las neuroimágenes sugerente de encefalitis (anormalidades del parénquima cerebral de inicio reciente)

B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENCEFALITIS AUTOINMUNE (POSIBLE):

Debe cumplir los 3 criterios;

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:

Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos

2. Al menos uno de los siguientes:

a) Nuevos hallazgos focales del SNC

b) Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua

c) Pleocitosis del LCR > 4 cel/ μ L.

d) Resonancia magnética de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o flair de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación)

3. Exclusión de otras causas

C. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENCEFALITIS LÍMBICA DEFINITIVA:

Debe cumplir los 4 criterios (pueden ser 3 más la presencia de anticuerpos antineuronales o anti onconeurales):

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución: Déficit en la memoria de trabajo y corto plazo, síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas.

2. Resonancia Magnética de cerebro con hiperintensidad en T2 o Flair restringido al lóbulo temporal medial bilateral.

3. Al menos uno de los siguientes:

a. Pleocitosis del LCR > 4 cel/ μ L.

b. Electroencefalograma con actividad lenta o epiléptica en los lóbulos temporales.

4. Exclusión de otras causas.

CRITERIOS DIAGNOSTICO ENCEFALITIS ANTI-R-NMDA:

Probable

Debe cumplir los 3 criterios:

1. Perfil subagudo de < 3 meses de evolución, con 4/6 síntomas:
 - a) Alteraciones cognitivas o de la conducta (psiquiátricas)
 - b) Alteraciones del habla (mutismo, reducción del lenguaje)
 - c) Crisis epilépticas
 - d) Movimientos anormales, discinesias, rigidez o posturas anormales.
 - e) Disminución del nivel de conciencia
 - f) Disfunción autonómica o hipoventilación central

2. Al menos uno de los siguientes exámenes:
 - a) EE G anormal: lentitud o desorganización, actividad epileptiforme, extreme delta brush
 - b) LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales
3. Exclusión de otras causas

Definitiva

1. Uno o más de los criterios en 1
2. Presencia de Anticuerpos IgG anti Receptor Glu N1 de NMDA 1 ⁽⁵⁾

DETECCION DE ANTICUERPOS ANTI-R-NMDA

La detección de Anticuerpos Anti-R-NMDA es un diagnóstico confirmatorio, la detección se realiza mediante tres técnicas básicas de investigación se utilizan para este propósito: Ensayo basado en tejidos, ensayo basado en células e inmunoprecipitación. ⁽¹⁰⁾

El ensayo basado en tejido es un método de cribado en este método se selecciona el tejido cerebral del ratón, como las secciones del hipocampo y del cerebelo se tiñen con el suero del paciente o el líquido cefalorraquídeo usando un medicamento indirecto. ⁽¹⁰⁾

Técnica de inmunofluorescencia esto permite la detección de anticuerpos. En el diagnóstico de encefalitis autoinmune específica, el inmunoensayo basado en células se utiliza para la detección de la superficie celular o Anticuerpos sináptico, y la inmunotransferencia se utiliza para la detección de intracelular anticuerpos paraneoplásico. ⁽¹⁰⁾

RESONANCIA MAGNETICA

En la encefalitis anti-NMDAR, solo se encontraron anomalías en la Resonancia magnética entre el 20-50% de los pacientes. La Resonancia magnética es frecuentemente normal o leve incluso en pacientes con encefalitis anti-R-NMDA que están en un estado de coma. En algunos casos, estos cambios fueron acompañados por cambios en la señal de los ganglios basales. La atrofia del hipocampo generalmente progresó junto con la progresión de la enfermedad. ⁽¹⁰⁾

En ausencia de un tratamiento adecuado. Se encontraron señales altas mediales de T2 temporales también se encontraron en la mayoría de la encefalitis. Anticuerpos anti-GABA. En raras ocasiones, se encontraron anomalías del tronco encefálico en la encefalitis de Anticuerpos anti-GABAB. Con afectación del tronco cerebral. ^(11,12)

La presencia de señales hiperintensas en resonancia magnética cerebral en secuencias de recuperación de inversión atenuada por fluido potenciadas en T2, restringidas a uno o ambos lóbulos en región media temporal (encefalitis límbica), o en áreas multifocales que involucran materia gris, sustancia blanca o ambas compatibles con desmielinización o datos de inflamación ^(11,12)

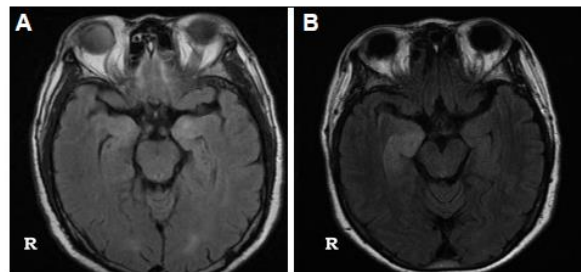


Figure 8. Common findings of autoimmune encephalitis. Bilateral (A) or unilateral medial temporal T2 high signals (B).

Los estudios imagenológicos con Resonancia Magnética Cerebral (RM) muestran alteraciones principalmente en la región mesial del lóbulo temporal. ⁽¹⁰⁾

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El análisis del LCR muestra pleocitosis linfocítica de leve a moderada generalmente menos de 100 glóbulos blancos por mm³ en 60-80% de los pacientes, y un índice IgG elevado o bandas oligoclonales en aproximadamente el 50% de los casos.

La presencia de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la respuesta a terapia inmunosupresora permiten descartar otras etiologías como las infecciones virales. Varios autoanticuerpos se han asociado con las encefalitis autoinmunes. Algunos de estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos intracelulares tales como neuronales Hu, Ma-2, y CRMP-5 y otros contra antígenos de la membrana celular neuronal siendo el más frecuente el contra el receptor de NMDA (N-metil-d-aspartato) ⁽⁸⁾

FDG-PET

Es útil en la detección de anomalías, incluso en pacientes con una resonancia magnética normal. Suele mostrar hipermetabolismo en región medial temporal en pacientes con diagnóstico de Encefalitis autoinmune se encontraron en varios cerebros sitios, como los lóbulos frontal, temporal y occipital, tronco cerebral, y cerebelo. Los hallazgos varían desde hipermetabolismo focal para difundir hasta la presencia de hipometabolismo. ⁽¹⁰⁾

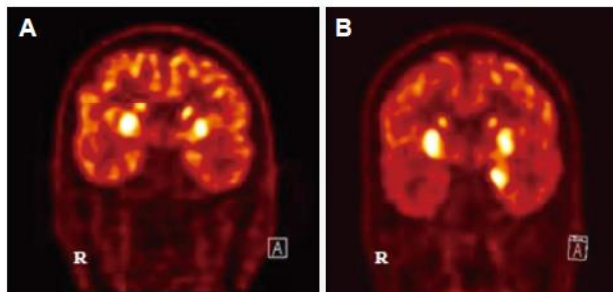


Figure 9. Typical FDG-PET findings of LGI1 encephalitis. Bilateral basal ganglia hypermetabolism (A) with medial temporal hypermetabolism (B).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Está en relación a las otras encefalopatías agudas o subagudas asociadas a síntomas neuropsiquiátricos y crisis convulsivas (síndrome de encefalitis límbica) y/o movimientos anormales.⁽¹³⁾

Entre ellas destacan las encefalitis infecciosas sobre todo la producida por Virus de herpes simple 1, que si bien es la más frecuente, clínicamente tiene una presentación más aguda, con más fiebre, mayor pleocitosis del LCR. La Encefalitis por virus Herpes tipo 6 da una encefalitis límbica típica, se presenta más frecuentemente (pero no exclusivamente) en inmunocomprometidos. Se debe prestar especial atención a los casos con recaídas de encefalitis por Virus Herpes Simple o casos atípicos prolongados, ya que recientemente han surgido más datos que muestran que el Virus de Herpes Simple puede ser un desencadenante de la autoinmunidad sináptica que conduce a la encefalitis anti-R-NMDA en un subgrupo de pacientes. Específicamente, las recaídas en la encefalitis se investigaron debido a características atípicas tales como la coreoatetosis en varios niños. Se descubrió que eran negativos al Virus Herpes simple por reacción en cadena de la polimerasa en el Líquido cefalorraquídeo, pero positivos para el anticuerpo anti-R-NMDA y posteriormente no respondieron a la terapia antiviral, este subgrupo respondió a la inmunoterapia.⁽¹³⁾

También son importantes diagnósticos diferenciales por su presentación subaguda la sífilis, tuberculosis, borreliosis, y la infección por Virus de Inmunodeficiencia humana tipo 1. Dentro de las causas autoinmunes la vasculitis primaria del sistema nervioso central, sobre todo la de vaso pequeño, es un diagnóstico diferencial muy difícil, ya que se presenta de manera subaguda con cefalea y encefalopatía progresiva, con neuroimágenes muy inespecíficas, siendo necesario muchas veces llegar a la biopsia cerebral.⁽¹³⁾

Dentro de los tumores del Sistema nervioso central, pueden tener una clínica parecida los linfomas primarios del SNC y la gliomatosis de lóbulo temporal, pero suelen tener diferencias en las neuroimágenes el primero y en la respuesta a tratamiento.⁽¹³⁾

TRATAMIENTO

La inmunoterapia de primera línea debe incluir metilprednisolona intravenosa (IV), Gammaglobulina IV y/o Plasmaféresis, o una combinación de éstas, una preferencia por la administración simultánea de metilprednisolona (1 g / día) y Gammaglobulina IV (0,4 g / kg por día) durante 5 días.(14)

El tratamiento de segunda línea incluye rituximab 375 mg / m²) durante 4 semanas. Rituximab y ciclofosfamida (14).

Se debe considerar la inmunosupresión continuada con azatioprina o micofenolato, ya que estos pacientes tienden a experimentar recaídas de los síntomas. Se ha recomendado que la inmunosupresión continúe durante un mínimo de 1 año después de la remisión de los síntomas en pacientes sin tumores para prevenir la recaída (14,15)

El tratamiento se modifica cuando la causa es secundaria a un tumor, MAARTEN J TITULAER, LINDSEY MCCRACKEN et al sugieren los siguientes pasos:

- 1.-Búsqueda activa y resección del tumor compatible con el origen del síndrome.
2. Posterior a la resección del tumor o si no es hallado, se procede con el primer ciclo de inmunosupresión: 5 días de pulsos metilprednisolona (Metilprednisolona 1 g al día por 5 días) y de inmunoglobulina intravenosa (Ig IV 0,4 g/Kg/día por 5 días) o plasmaféresis
3. Si hay mejoría clara dentro de 10 días, continuar con medidas de soporte.
4. Si no hay respuesta o es limitada luego de primer ciclo de inmunosupresión, iniciar un segundo ciclo con: Ciclofosfamida mensual y Rituximab (Semanal por 4 semanas partiendo con la primera dosis de Ciclofosfamida). Dosis de Ciclofosfamida 750 mg/m². Dosis de Rituximab 375 mg/m²
5. Para pacientes con respuesta limitada o sin respuesta a las medidas anteriores, considerar otras formas de inmunosupresión
6. Para pacientes sin tumores, continuar inmunosupresión con Micofenolato o Azatioprina por al menos 1 año después de que el tratamiento primario fue discontinuado para evitar el alto índice de recaídas luego de la recuperación (15).

El 53% de los pacientes responden al mes con la terapia de primera línea. A un seguimiento a 24 meses, 81% logran un buen pronóstico de recuperación. (16)

PRONÓSTICO

Con el fin de evaluar los cambios en el nivel funcional en los pacientes durante el tratamiento, se ha utilizado la **escala de Rankin modificada**. Es una escala de calificación clínica simple de la discapacidad del paciente que puede usarse repetidamente durante el curso del tratamiento y la recuperación. Tiene un buen acuerdo interobservador. (15)

NIVEL	ESCALA DE RANKIN MODIFICADA.
0	SIN SÍNTOMAS
1	SIN INCAPACIDAD SIGNIFICATIVA: El paciente presenta algunos síntomas pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo
2	INCAPACIDAD LEVE El paciente presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero independiente en las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD):
3	INCAPACIDAD MODERADA El paciente necesita asistencia para algunas de las actividades instrumentales pero no para las Actividades Básicas de la Vida Diaria(ABVD)
4	INCAPACIDAD MODERADAMENTE SEVERA El paciente necesita asistencia para las Actividades Básicas de la Vida Diaria , pero no necesita cuidados de forma continua.
5	INCAPACIDAD SEVERA El paciente necesita cuidados (profesional o no) durante todo el día.
6	DEFUNCIÓN

La recuperación suele ser un proceso lento, que a menudo lleva muchos meses de rehabilitación con la ayuda de terapeutas ocupacionales, físicos y del habla. La rehabilitación hospitalaria integral a menudo se necesita para ayudar a maximizar el funcionamiento seguro, proporcionar acomodaciones para déficits funcionales, continuar el manejo de síntomas residuales y educar a las familias. (16)

Sin embargo, algunos casos continúan teniendo problemas cognitivos como la comprensión, memoria, atención y expresión, con respecto a la función hay alteraciones en la marcha, el autocuidado, y los procesos de deglución.(16)

Los tumores generalmente no se detectan en los niños, lo que probablemente explica los resultados funcionales más bajos en esta población. Algunos individuos tienen una recuperación prolongada, que requiere años antes de lograr una mejoría significativa en general funcionamiento. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen un resultado favorable (escala de Rankin modificada de 0-2) en el seguimiento de 2 años. (15.16)

La inmunoterapia temprana y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos no son factores asociados con un mejor resultado a largo plazo .Hay un 12% de riesgo de recaída, que es más frecuente en aquellos sin tumores detectables. Los episodios de recaída tienden a ser menos graves y tienden a ocurrir en pacientes que no recibieron terapia inmunosupresora en la primera fase del trastorno. Se estima que hay un 7% de mortalidad a los 24 meses. (16)

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA:

La encefalitis autoinmune es una enfermedad progresiva y devastadora que afecta el sistema nervioso central , si no se detecta a tiempo puede producir la muerte y dejar secuelas permanentes. Es importante dar a conocer los principales síntomas clínicos , diagnóstico y manejo en estos pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría , lo que ayudará a mejorar la detección oportuna en otros hospitales del país y se compartirá la experiencia con el tratamiento.

JUSTIFICACIÓN:

Dar a conocer las principales características clínicas del paciente pediátrico con Encefalitis Autoinmune anti- R-NMDA. El diagnóstico y tratamiento oportuno con inmunoterapia, evitará complicaciones de la enfermedad que ponen en riesgo la vida de los pacientes susceptibles, disminuirá las secuelas y los días de estancia intrahospitalaria.

OBJETIVO GENERAL: Describir la evolución clínica en los pacientes pediátricos con Encefalitis Autoinmune Anti- R-NMDA hospitalizados en el instituto nacional de pediatría del periodo enero del 2014 a julio del 2018).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar las principales manifestaciones clínicas de la Encefalitis Anti Receptor NMDA.
- Describir la evolución clínica, complicaciones, pronóstico y tratamiento de los pacientes con Encefalitis Anti Receptor- NMDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de investigación observacional, retrospectivo y descriptivo. Se analizaron los registros de 40 pacientes pediátricos con diagnóstico de Encefalitis Autoinmune confirmada por la presencia de Anticuerpos Anti-R-NMDA en líquido cefalorraquídeo por inmunofluorescencia indirecta que ingresaron al Instituto Nacional Pediatría en el periodo establecido de enero del 2014 a julio del 2018.

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, Retrospectivo y Descriptivo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

“Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría diagnosticados con encefalitis Anti NMDA del año enero 2014- julio 2018”

Criterios de Inclusión

- ❖ Expedientes de los pacientes de 0-17 años 11 meses con diagnóstico de Encefalitis Anti NMDA en el periodo enero 2014 – julio 2018, confirmada por la presencia de Anticuerpos AntiR- NMDA en líquido cefalorraquídeo por inmunofluorescencia

Criterios de exclusión:

- ❖ Expedientes de pacientes con datos incompletos de las variables consideradas en el estudio
- ❖ Expedientes de los pacientes de 0 -17 años 11 meses con anticuerpos Anti- R-NMDA negativos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Se realizará una base de datos en el programa Excel que contemple las variables propuestas para el estudio, posteriormente se exportará al programa estadístico SPSS versión 21 para la realización del análisis estadístico además se presentaran los resultados en tablas y gráficos.

CUADRO DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
NOMBRE	Palabra o conjunto de palabras con las que se designan y se distinguen los seres vivos y los objetos físicos o abstractos.	CUALITATIVA NOMINAL	-----
EXPENDIENTE	Documentación correspondiente a un asunto o negocio.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
SEXO	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	CUALITATIVA NOMINAL	1)MASCULINO 2)FEMENINO
FECHA DE NACIMIENTO		CUALITATIVA NOMINAL	
GRUPO ETARIO	Acontecimiento especial que marca el inicio de la vida en una persona y cada año se celebra. El vocablo etario viene del latín "aetas", que significa "edad" o "dicho de diversos sujetos que tienen la misma edad" La palabra etario es la que se refiere a la edad por el tiempo que transcurre desde el inicio del nacimiento y el periodo presente que se calcula en años	CUALITATIVA NOMINAL	1 LACTANTE 2 PREESCOLAR 3 ESCOLAR 4 ADOLESCENTE
EDAD AL INGRESO	Tiempo de vida desde el nacimiento a la fecha actual del internamiento.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
ANTECEDENTE DE INFECCION POR HERPES	Presencia de Infección previa por virus de herpes.	CUANTITATIVA NOMINAL	SI/ NO
TIEMPO DE EVOLUCION SINTOMAS AL INGRESO	Media de tiempo desde que inicio con síntomas a su arribó Hospitalario.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
ANTECEDENTE NEUROINFECCION	Infección en sistema nervioso central previamente.	CUALITATIVA NOMINAL	SI / NO
INFECCIONES PREVIAS AL INGRESO	Antecedente de agentes infecciosos que ocasionan manifestaciones clínicas previamente.	CUALITATIVA NOMINAL	1)IVAS 2)ANTECEDENTE DE GEPI 3)NO 4)IVU
TIEMPO DE EVOLUCION DEL INGREGO AL EGRESO	Medida de tiempo que transcurre desde el ingreso hospitalario hasta su salida del mismo.	CUANTITATIVO DISCRETO	NUMERO
ANTECEDENTE DE FIEBRE AL INGRESO	Presencia de manifestación de alza térmica documentada por arriba de 38.1°C.	CUALITATIVA NOMINAL	SI /NO
FIEBRE DURANTE INTERNAMIENTO	Presencia de alza térmica durante su internamiento hospitalario.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
INFECCION ASOCIADA A LOS CUIDADOS DE LA SALUD	La Infección Asociada a la Atención de la Salud (IAAS) es aquella condición, localizada o sistémica, que resulta como consecuencia de un agente infeccioso o de sus toxinas y que no estaba presente, ni en fase de incubación en el momento del ingreso del paciente en el centro sanitario.	CUALITATIVA NOMINAL	1)IVU 2)NEUMONIA 3)NEUROINFECCION 4)FIEBRE SIN FOCO 5)NO 6)GASTROENTERITIS 7)FIEBRE SIN FOCO +IVU 8)MULTIPLES INFECCIONES

SINTOMAS PSIQUIATRICOS	Conjunto de manifestaciones referidas por los pacientes que describen rasgos de afección neuronal.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ALUCINACIONES	Las alucinaciones son percepciones de una realidad inexistente. Cuando un individuo alucina está percibiendo conscientemente objetos en ausencia de estímulos externos	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
AGRESION	Acción violenta que realiza una persona con la intención de causar un daño a otra.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
AGITACION PSICOMOTRIZ	La agitación psicomotora es un síndrome de variada etiología, éste se caracteriza por una alteración del comportamiento motor que consiste en un desmedido aumento de la motricidad acompañado de taquicardia, sudoración excesiva, midriasis, y de otros estados emocionales intensos como ansiedad severa o ataques de pánico.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ESTADO DE ALERTA AL INGRESO	Estado Neurosensorial al ingreso Hospitalario	CUALITATIVA NOMINAL	0)ALERTA 1)SOMNOLIENTO 2)CONFUSO 3)ESTUPOR 4)COMA
ESTADO DE ALERTA DURANTE EL INTERNAMIENTO	Estado Neurosensorial durante su estancia dentro del hospital	CUALITATIVA NOMINAL	0)ALERTA 1)SOMNOLIENTO 2)CONFUSO 3)ESTUPOR 4)COMA
AFASIA /MUTISMO	Trastorno del lenguaje que se caracteriza por la incapacidad o la dificultad de comunicarse mediante el habla, la escritura o la mímica y se debe a lesiones cerebrales.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
LABILIDAD EMOCIONAL	La labilidad emocional es un conjunto de alteraciones en la manifestación de la afectividad (llantos, risas inapropiadas o, en general, respuestas emocionales desproporcionadas como reacción a la afectación física) y que en ningún caso significa que exista un auténtico problema psiquiátrico.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
CATATONIA	Síndrome psicomotor que se da en ciertas formas de esquizofrenia, caracterizado especialmente por el negativismo, la oposición, la catalepsia y estereotipos gestuales.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
IRRITABILIDAD	Tendencia a irritarse por cualquier cosa, incluso por cosas que no irritan a otras personas.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
FALLAS EN LA MEMORIA	Los <i>problemas</i> cognitivos ocurren cuando una persona tiene dificultades para procesar y almacenar recuerdos.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
DISCINECIAS OROFACIALES	Característica clínica designada por la presencia de movimientos anormales e involuntarios sobre todo de la musculatura orofacial.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
COREATETOSIS	Síndrome que se caracteriza por la presencia de movimientos incontrolados e involuntarios en varias zonas corporales, con carácter de atetosis (posturas retorcidas, proximales y frecuentemente alternantes) y de corea (movimientos involuntarios, breves y finalidad aparente, especialmente de la cara y las extremidades)	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
DISTONIA FOCAL	La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares mantenidas o intermitentes que pueden causar movimientos repetitivos o posturas anormales o ambos.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO

DISTONIA GENERALIZADA	Los movimientos distónicos suelen presentarse con el mismo patrón, con un efecto de torsión y ocasionalmente con temblores	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
TEMBLOR	Movimiento oscilante, rítmico e involuntario de cualquier parte del cuerpo, especialmente frecuente en las manos	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ATAXIA	La ataxia describe una falta de control muscular o coordinación de los movimientos voluntarios, como caminar o levantar objetos	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
DEBILIDAD	Extrema pérdida o falta de energía	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
MONOPARESIA	La monoparesia motora pura (MMP) es un déficit motor aislado en una extremidad, superior o inferior, producido por un evento vinculado a enfermedad cerebrovascular.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
HEMIPARESIA	La hemiparesia se refiere a la disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta un brazo y una pierna del mismo lado del cuerpo. Es la consecuencia de una lesión cerebral, normalmente producida por una falta de oxígeno en el cerebro	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
CUADRI-PARESIA	se refiere a la disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta a los cuatro miembros. Cuando se afecta el rostro y la cabeza la debilidad motora puede ser fácilmente evidente o no.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
TRASTORNO DEL SUEÑO	Cambios en los patrones o hábitos del sueño que afectan a la salud.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
CRISIS CONVULSIVAS	Tipo de convulsión que produce pérdida de conocimiento y contracciones musculares violentas.	CUALITATIVA NOMINAL	
CRISIS EPILEPTICA AL INGRESO	Descarga eléctrica anormal que tiene manifestación clínica variada, se asocia a alteración electroencefalográfica, se presenta de manera no provocada al ingreso hospitalario . Crisis leve responde a un fármaco antiepiléptico Crisis refractarias responden a > ó = 2 fármacos antiepilépticos	CUALITATIVA NOMINAL	1) CRISIS LEVES 2) CRISIS REFRACTARIAS 3) CERO CRISIS
CRISIS EPILÉPTICA DESPUES DE LA TERAPIA INMUNOLOGICA	Descarga eléctrica anormal que tiene manifestación clínica variada, se asocia a alteración electroencefalográfica, se presenta de manera no provocada después de la terapia inmunológica. Crisis leve responde a un fármaco antiepiléptico Crisis refractarias responden a > ó = 2 fármacos antiepilépticos.	CUALITATIVA NOMINAL	1) CRISIS LEVES 2) CRISIS REFRACTARIAS 3) CERO CRISIS
CRISIS EPILEPTICAS A LOS 6 MESES	Descarga eléctrica anormal que tiene manifestación clínica variada, se asocia a alteración electroencefalográfica, se presenta de manera no provocada de 6 a 11 meses de haber iniciado la Encefalitis anti-R-NMDA. Crisis leve responde a un fármaco antiepiléptico Crisis refractarias responden a > ó = 2 fármacos antiepilépticos	CUALITATIVA NOMINAL	1) CRISIS LEVES) 2) CRISIS REFRACTARIAS 3) CERO CRISIS
CRISIS CONVULSIVAS A LOS 12 MESES	Descarga eléctrica anormal que tiene manifestación clínica variada, se asocia a alteración electroencefalográfica, se presenta de manera no provocada a los 12 meses de haber iniciado la Encefalitis anti-R-NMDA. Crisis leve responde a un fármaco antiepiléptico Crisis refractarias responden a > ó = 2 fármacos antiepilépticos	CUALITATIVA NOMINAL	1) CRISIS LEVES) 2) CRISIS REFRACTARIAS 3) CERO CRISIS
CEFALEA	Dolor de cabeza que denota alteraciones funcionales o anatómicas.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ALTERACION EN LA MECANICA DE LA DEGLUCION	Dificultad para que el alimento llegue de la boca a la faringe, esófago y de ahí al estómago, por alteraciones neurológicas que impidan la coordinación adecuada y fuerza de esas estructuras.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO

DISAUTONOMIA	Conjunto de manifestaciones clínicas caracterizadas por taquicardia sudoración, apneas e hipertensión.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
INTUBACION ASISTIDA	Paciente con deterioro neurológico progresivo ó datos de insuficiencia respiratoria que ameritan el aporte de dispositivo avanzado de la vía aérea,	CUALITATIVO NOMINAL	SI/NO
ANTICUERPOS ANTINMDA	La encefalitis por anticuerpos anti- R- NMDA es una enfermedad que se produce cuando los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico, atacan los receptores NMDA que se encuentran en la superficie neuronal.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
HERPES VIRUS EN LCR PCR	Presencia del virus del herpes en líquido cefalorraquídeo.	CUALITATIVO NOMINAL	SI/&NO
TIPO DE AGENTE INFECCIOSO SEROLOGIA PARA HERPES	Agente etiológico con capacidades para desencadenar un proceso infeccioso localizado o sistémico.	CULITATIVA NOMINAL	
CARGA VIRAL HERPES	Número representativo de copias que hacen mención a la replicación del virus herpes.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
GLUCOSA EN LCR	Cantidad de azúcar (glucosa) en líquido cefalorraquídeo Rango normal 50 a 80mg/100ml.	CUANTITATIVO CONTINUO	NUMERO
PROTEINAS EN LCR	Conjunto de aminoácidos que se encuentran en líquido cefalorraquídeo. Rango normal en LCR 15 a 60 mg/dl.	CUANTITATIVA CONTINUA	NUMERO
MONONUCLEARES	Presencia de células con características inmaduras con función de fagocitosis presentes en líquido cefalorraquídeo.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
POLIMORFONUCLEARES	Presencia de células con características de función fagocítica en líquido cefalorraquídeo.	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
CÉLULAS EN LCR	Unidad anatómica fundamental de todos los organismos vivos, generalmente microscópica, formada por citoplasma, uno o más núcleos y una membrana que la rodea. <5/mm3	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERO
BANDAS OLIGOCLONALES EN LCR	Las bandas oligoclonales son sustancias llamadas inmunoglobulinas que indican la presencia de una inflamación en el sistema nervioso central. La presencia de estas bandas puede ser un signo de esclerosis múltiple	CUALITATIVA NOMINAL	1) PRESENTE 2) AUSENTE 3) NO SE REALIZO
VIRUS/BACTERIAS EN LCR	Microorganismo asociado a procesos Infecciosos, No debe existir en LCR.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
NEUROIMAGEN	Toda aquella imagen que se puede obtener de estructuras neurales mediante técnicas radiológicas	CUALITATIVA NOMINAL	1)RM normal 2)RM hiperintensidad subcortical 3) RM con atrofia cortico-subcortical 4) RM con lesiones Hiperintensas medio temporales 5)TAC normal 6) TAC con atrofia cortico subcortical 7) No se realizo 8) RM con atrofia cortico subcortical + lesiones hiperintensas subcorticales 9) RM con atrofia cortico subcortical + lesiones periventriculares de la corona radiada

ELECTROENCEFALOGRAMA	Registro de actividad eléctrica a nivel cerebral	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
PET	Estudio de imagen caracterizado por tomografía por emisión de Positrones.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
USG PELVICO	Estudio de imagen que sirve para poder visualizar estructuras anatómicas en región pélvica herramienta diagnostica.	CUALITATIVA NOMINAL	1)SI 2)NO 3)ANORMAL
GAMAGLOBULINA	La gamma globulina es un tipo de globulina denominada así por aparecer en último lugar al separar las proteínas del suero sanguíneo mediante una electroforesis. El principal tipo de gamma globulina es el de los anticuerpos o inmunoglobulinas (Igs), aunque algunas Igs no migran en esta fracción de la electroforesis.	CUALITATIVA NOMINAL	SI / NO
RITUXIMAB	Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética. Es una inmunoglobulina (Ig) glicosilada constituida por las regiones constantes de las Ig de clase G y subclase 1 (IgG1) humanas y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, y procedimientos específicos de inactivación y de eliminación de virus.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ACICLOVIR	El aciclovir es un fármaco antiviral derivado de la guanósina que se usa en el tratamiento de las infecciones producidas por el virus varicela-zóster y el virus del herpes simple, entre las que se incluyen la varicela, la estomatitis herpética, el herpes labial, el herpes genital y el herpes zóster	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
GANCICLOVIR	El ganciclovir es un antiviral utilizado para el tratamiento de las infecciones causadas por citomegalovirus, especialmente para las retinitis causadas por este tipo de virus en pacientes inmunodeprimidos como los enfermos de VIH/SIDA y las neumonías causadas por estos virus en pacientes que han recibido un trasplante.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ANTIBIOTICOS	Sustancia que se administra para acabar con microorganismo.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
METILPREDNISOLONA	Glucocorticoide de administración sistémica (oral, intramuscular o endovenosa) o tópica con acción antiinflamatoria y/o inmunosupresora.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
PREDNISOLONA	Es un fármaco corticosteroide sintético que se toma usualmente en forma oral, pero puede ser administrado por vía intramuscular (inyección) y es usado para un gran número de afecciones. Tiene principalmente un efecto glucocorticoide.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
ANTIPsicOTICO	Medicamento Que se utiliza en el tratamiento de algunas psicosis y neurosis.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
RISPERIDONA	Medicamento que se usa para tratar ciertos trastornos mentales, como esquizofrenia y enfermedad bipolar. También se puede usar para tratar trastornos de comportamiento en los niños como agresividad. La risperidona impide la acción de ciertas sustancias químicas en el cerebro. Es un tipo de antipsicótico atípico.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
OLANZAPINA	La olanzapina es un antipsicótico atípico, aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia; ¹ episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar y agresividad.	CUALITATIVAS NOMINAL	SI/NO
HALOPERIDOL	Es un fármaco antipsicótico convencional, neuroléptico, que forma parte de las butirofenonas	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
CLONAZEPAM	El clonazepam es un fármaco perteneciente al grupo de las benzodiazepinas que actúa sobre el sistema nervioso central, con propiedades ansiolíticas, anticonvulsiantes,	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO

	miorrelajantes,sedantes,hipnóticas y estabilizadoras del estado de ánimo.		
MICOFENOLATO	El micofenolato mofetil (CellCept) y el micofenolato de sodio (Myfortic) son fármacos inmunosupresores (un tipo de medicamentos que reducen la fuerza del sistema inmunitario que se emplean para tratar diversas enfermedades autoinmunes. El micofenolato se utiliza para el tratamiento de pacientes que reciben un trasplante de órganos y enfermedades autoinmunes.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
AZATIOPRINA	La azatioprina es un profármaco, emparentado con la 6-mercaptopurina. Ambas se suelen denominar conjuntamente tiopurinas, se usan como agentes inmunosupresores, se utiliza en el tratamiento de enfermedades en las que el sistema inmune está activado de manera equivocada, por lo que es necesario modularlo.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
METROTEXATO	El metrotexato también conocido por las siglas MTX, es un fármaco análogo al ácido fólico usado en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y psoriasis. Produce efectos antiinflamatorios potentes a partir de la inhibición enzimática, la disminución de distintos elementos metabólicos y la acumulación de adenosina tanto intracelular como extracelular.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
CICLOSPORINA	La ciclosporina (DCI) es un fármaco inmunosupresor ampliamente usado en el trasplante de órganos entre dos personas con el objeto de reducir la actividad del sistema inmunitario del paciente y el riesgo de rechazo del órgano.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
PROCEDIMIENTO QUIRURGICOS	Intervención que se realiza por cirujano para mejorar las condiciones de vida de una persona.	CUALITATIVO NOMINAL	SI/NO
RETIRO DE GASTROSTOMIA O TRAQUEOSTOMIA	Se realiza retiro de gastrostomía o traqueostomía cuando las condiciones neurológicas o ventilatorias del paciente mejoran .	CUALITATIVO NOMINAL	SI/NO
ESCALA DE RANKIN AL INGRESO	Escala que se utiliza para medir el resultado funcional tras un ictus y es de las escalas mas usados en los artículos publicados de seguimiento de los pacientes con Encefalitis anti R-NMDA.	CUALITATIVA NOMINAL	0)Asitnoamtico 1)Muy leve 2)Leve 3)Moderadamente 4)moderadamente grave 5)Grave 6)No aplica
ANTINMDA POSTERIOR AL EGRESO	Anticuerpo anti receptor NMDA que se determina en líquido cefalorraquídeo por inmunofluorescencia indirecta al ser dado de alta en e seguimiento.	CUALITATIVA NOMINAL	SI/NO
FECHA DEL 1ER ANTINMDA	Periodo establecido para detectar el anticuerpo anti R-NMDA en la 2ª toma de muestra de LCR..	CUALITATIVA NOMINAL	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	Grupo de enfermedades ocasionadas por activación del sistema inmunitario posterior a la exposición de un agente infeccioso o tumor.	CUALITATIVA NOMINAL	1) LES 2) Antifosfolipidos 3) Otras 4) Ninguna
ANTECEDENTES PERSONALES	Recopilación de la información de la salud de una persona lo cual permite manejar y darle seguimiento a su propia información de salud.	CUALITATIVA NOMINAL	1)Embarazo 2)Drogadicción 3)Intoxicación por Organofosforados 4)Ninguno 5)Exposición Ropa usada

RESULTADOS

De enero del 2014 a Julio del 2018, se detectaron 40 pacientes Encefalitis anti receptor-NMDA(EA anti R-NMDA) que se confirmó por la presencia de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta en LCR. Predominó el sexo masculino 24:40 (60%) de los casos, el grupo más afectado fue el de los adolescentes. (Ver gráfico1 y 2.)

En esta serie los síntomas predominantes al ingreso fueron: alteración del estado de alerta asociado a síntomas psiquiátricos en todos los casos 40/40 (100%), crisis convulsivas agudas en 38/40 (95%), afasia y mutismo 37/40 (92.5%), trastorno del movimiento 34/40 (85%), afeción del sueño 30/40 (75%), alteraciones en la memoria 26/40 (65%), cefalea 26/40(65%) y debilidad 24/40 (60%). Ver gráfico 3. En 60%(24/40) de los pacientes se identificó una fase prodrómica Ver tabla 1.

A su llegada al hospital predominó el estado de confusión en 33/40 (82.5%). Los síntomas psiquiátricos fueron irritabilidad 40/40 (100%), agitación psicomotora 36/40 (90%), agresión 29/40 (72.5%), alucinaciones 27/40(67.5%), labilidad emocional 18/40 (43%), catatonia 6/40 (14.3%). Ver gráfico 4. Las crisis convulsivas fueron de inicio agudo, el tipo más frecuente se reportó focal motor con alteración del estado de alerta y evolución a bilateral 25/40 (62.5%) seguido de crisis generalizadas tónico clónicas 5/40 (12.5%) y estado epiléptico 5/40(12.5%), Ver tabla 2.. En relación a los trastornos del movimiento predominaron las discinecias orofaciales 31/40 (77.5%), distonia focal 25/40 (62.5%), temblor en 24/40 (60%), coreoatetosis 12/40 (30%), ataxia 9/40 (22.5%) y distonia generalizada 4/40 (10%). Ver gráfico 5. Otro síntoma neurológico fue hemiparesia 6/40 (15%).

Se demostró inflamación a nivel del sistema nervioso central: pleocitosis linfocítica en 19/40 (47.5%) (Rango anormal encontrado fue mayor a 5 a 120 células, con un $x=25.1$), proteinorraquia 4/40 (10%) (Rango anormal de proteínas entre 48-80 $X=62$). Se realizaron bandas oligoclonales en 13/40 y de éstos 10/13 (76.9%) marcaron como positivas. Ver tabla 3a, 3b, 3c, 3d.

En 38/40 (95%) se realizó Resonancia magnética cerebral, en 7/40 (17.5%) se encontraron lesiones hipertensas subcorticales, hallazgo que se consideró de tipo inflamatorio.

En relación a la etiología, en 26/40(65%) no se determinó la causa, en 14/40 (35%) se aisló agente infeccioso, de la familia del herpes se reportó: Virus Herpes humano-6 5/40 (12.5%), VH1 2/40 (5%), VHH-7 2/40 (5%) y VEB 3/40 (7.5%). Otros agentes infecciosos fueron virus de la influenza H1N1 1/40 (2.5%) y Rickettsia 1/40(2.5%). En esta serie sólo una paciente presentó teratoma de ovario (2.5%). Se realizó el aislamiento del VHH-6 y VHH-7 en LCR y suero. Ver tabla 4

La estancia hospitalaria fue de 54 días en promedio (15-150). Durante su evolución hubo empeoramiento del estado de alerta, somnolencia 37.5% (13/40) y coma 27.5% (11/40) .Ver gráfico 6. La alteración del estado de alerta y las discinecias orofaciales provocaron alteración en la mecánica de la deglución en 25/40 (62.5%), se realizó gastrostomía en 17/40 (43.6%) y traqueostomía 6/40(15%).

Otro síntoma reportado es la disautonomía 20/40 (50%) los síntomas más frecuentes fue hipertensión y taquicardia.

En esta serie 25/40 (62.5%) se complicaron con infección asociada a los cuidados de la salud. Ver tabla 7. Se observó que el trastorno de movimiento empeoró y se perpetuó hasta que el proceso infeccioso se controló. Ver tabla 8.

En este grupo de pacientes 36/40 (90%) al ingreso presentaron crisis agudas de tipo epiléptico 26/40(65%) fueron de tipo refractario después de la terapia inmunológica, este tipo de crisis disminuyo en 11/26(42.3%) se mantuvieron libre de crisis 11/40(27.5%) pacientes. A los 6 meses posterior al egreso hospitalario solo 3/26 (11.5%) pacientes persistieron con refractariedad y continuo aumentando el número de pacientes sin crisis 34/40 (85%) Ver tabla 9.

Los estudios de neuroimagen que incluyeron resonancia magnética cerebral con gadolinio y TAC cerebral fueron anormales en 21/40 pacientes, el hallazgo más frecuente fue atrofia cortico-subcortical 13/40(32.5%) seguido de lesiones hiperintensas 7/11(17.5%) ver tabla 11

Otros auxiliares diagnósticos empleados fueron el electroencefalograma que se reportó anormal en el 100% de los pacientes al ingreso. El ultrasonido pélvico se realizó en 34/40 (85%) de los casos y en 1/40 (2.5%) fue anormal reportó teratoma de ovario (Ver tabla 10).

El tratamiento se dividió en dos fases: Primera fase o terapia aguda de primera línea la recibieron 38/40 (95%) de los casos y consistió en Gamma-globulina I.V (2gr/kg/dosis) más metilprednisolona 30mgkgdosis o 1gr/dosis (5 ciclos) administrada, a 2/40 (5%) recibieron únicamente Gammaglobulina Intravenosa. El tratamiento de segunda línea con Rituximab a 375mgm²SC (4 dosis) lo recibieron los pacientes que no respondieron a la terapia inicial en 24/40 (60%) de los pacientes, 2 /24 (8.3%) presentaron anafilaxia a pesar de la premedicación por lo que el rituximab no se administró de forma adecuada y fue suspendido Ver gráfico 7. 3/40 recibieron ciclosporina asociado a Rituximab por persistir la encefalopatía a pesar de haber recibido el esquema completo de Rituximab.

La fase de mantenimiento (3era) se prescribió en 37/40 (92.5%) para evitar recaídas, recibieron prednisona vía oral 37/40 durante 12 meses a dosis bajas, ácido micofenólico 37/40, azatioprina 2/40 (5%) y metrotexate 1/40 (2.5%) durante 24 meses, 6/40 casos abandonaron la terapia de mantenimiento. Tres pacientes presentaron recaída y la característica fue que recibieron tratamiento de primera línea sin terapia de mantenimiento. Ver tabla 14

Al ingreso fue difícil establecer la diferencia entre una Encefalitis viral y una Encefalitis anti-R-NMDA, 24/40 (60%) pacientes recibieron en forma inicial tratamiento antiviral con Aciclovir y/o ganciclovir, por sospecha de neuroinfección viral por herpes. Ver gráfico 8

Se determinó la gravedad de los pacientes en relación a la Escala de Rankin modificada, al ingreso 23/40 (57.5%) presentó grado 5 (incapacidad severa), 9/40 (22.5%) grado 3 (incapacidad moderada) y 8/40 (20%) grado 4 (incapacidad moderadamente severa). El grado de severidad se modificó después del tratamiento inmunológico. A los 6m de egreso hospitalario predominó el grado 3 en 17/40 (42.5%) casos, seguido del grado 1 (sin incapacidad significativa) y grado 2 (incapacidad leve) 8/40 (20%) con el mismo número de pacientes cada uno, en el grado 4 se ubicaron 4/40 (10%) y en el grado 0 (sin síntomas) 3/40 (7.5%) casos. A los 12m de egreso

hospitalario domino el grado 0 con 19/40 (47.5%), seguido del grado 1 en 11/40 (27.5%), grado 2 en 6/40 (15%), grado 3 en 3/40 (7.5%), grado 4 en 1/40 (2.5%). A los 24 meses el grado 0 predominó en 21/40 (52.5%), grado 1 en 10/40 (25%), grado 2 en 3/40 (7.5%). No se aplicó la Escala de Rankin en 6/40 (15%) ya que los pacientes no cumplían con criterios de temporalidad. A los 36m el grado 0 fue el más frecuente 23/40 (57.5%), seguido del grado 1 7/40 (17.5%) y grado 2: 2/40 (5%), y 8/40 (20%) no se aplicó ya que no se ajustaron al tiempo establecido. Ver Tabla 13.

A los 12 meses de seguimiento se practicó una segunda punción lumbar para determinación de anticuerpos anti-receptor NMDA en 29/40 (72.5%) fueron positivos, 11/40 (27.5%) negativos. A los 24 meses 10/40 (25%) continuaban con la presencia de anticuerpos + en LCR, 11/40(27.5%) negativos y 19/40 (47.5%) no se realizaron. Ver tabla 14

GRAFICOS Y TABLAS

GRAFICO 1

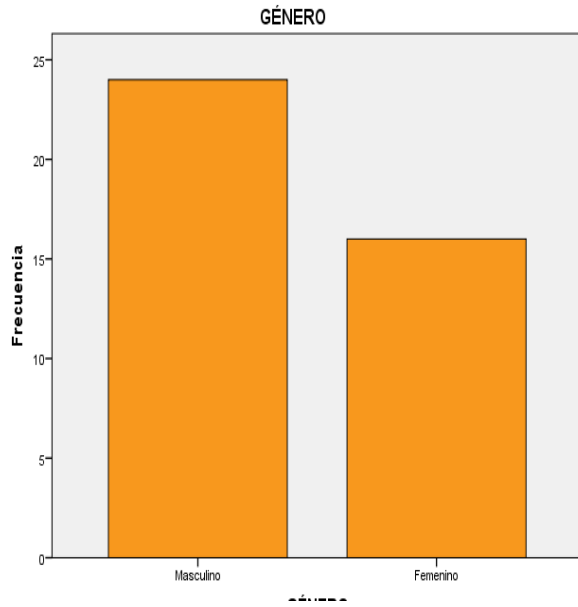


GRAFICO 2 GRUPO ETARIO

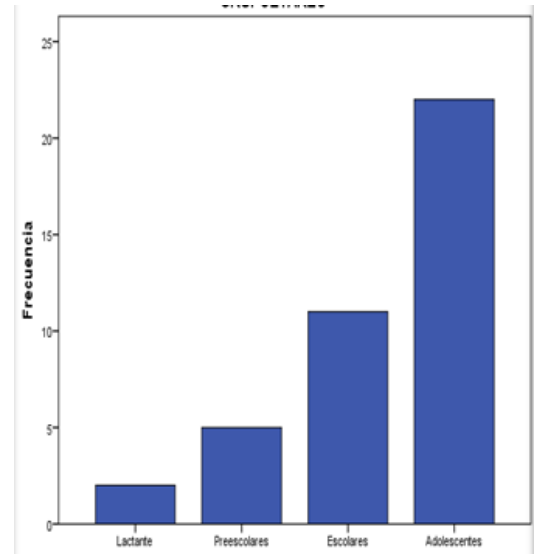


GRAFICO 3. CUADRO CLINICO AL INGRESO

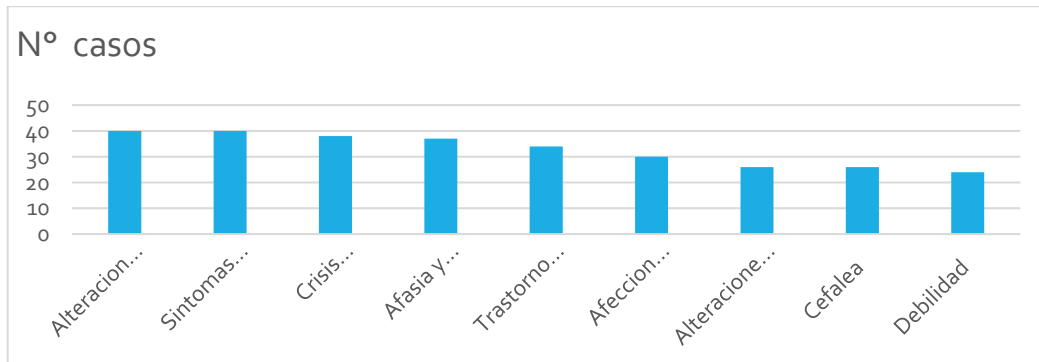


TABLA 1 PERIODO PRODROMICO

	Frecuencia	Porcentaje
Infección de vías aéreas	17	42.5
Gastroenteritis	5	12.5
Ninguna	16	40.0
Infección de vías urinarias	2	5.0
Total	40	100.0

GRAFICO 4 SINTOMAS PSIQUIATRICOS

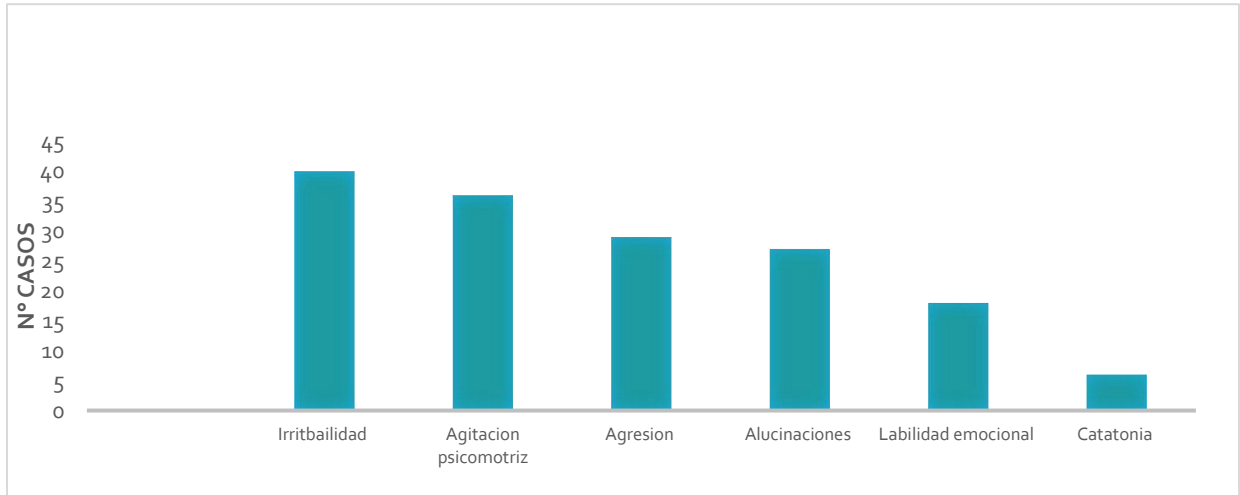


TABLA 2 CRISIS EPILEPTICAS AGUDAS AL INGRESO

TIPO DE CRISIS EPILEPTICAS	Frecuencia	Porcentaje
Focal motora con alteración del estado de alerta con movimientos tónico clónicos bilaterales.	25	62.5
Focal motora con alteración del estado de alerta con movimientos tónico clónico unilaterales.	1	2.5
Focal de inicio no motor	2	5.0
Inicio generalizado motor tónico clónico	5	12.5
Estado epiléptico focal continuo	5	12.5
Ninguna	2	5.0
Total	40	100.0

GRAFICO 5. TRASTORNO DEL MOVIMIENTO

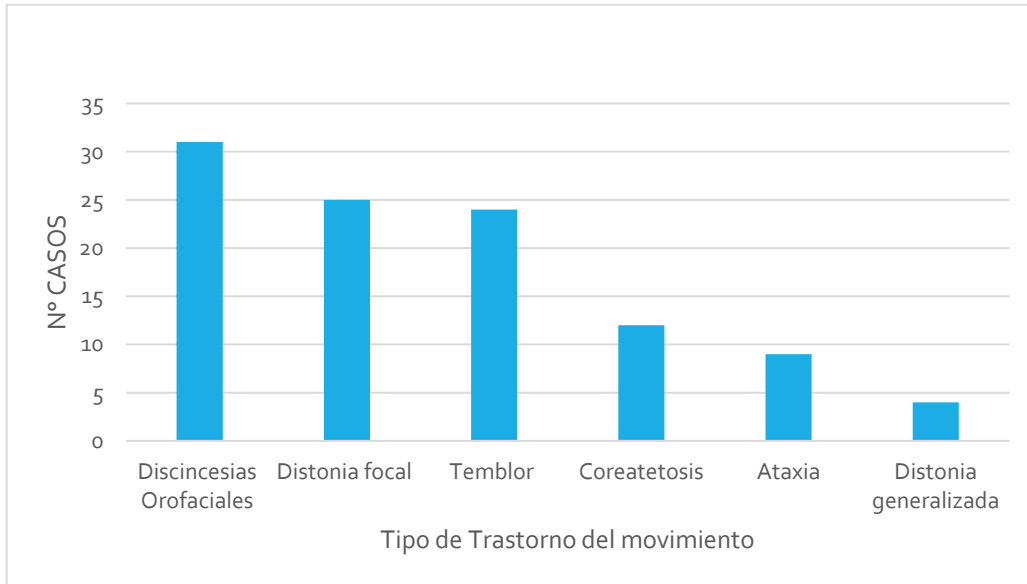


TABLA 3ª LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO CITOQUIMICO CELULARIDAD

N ° DE CELULAS	No de Casos	Porcentaje
0	12	30.0
1	5	12.5
2	3	7.5
3	1	2.5
5	3	7.5
6	1	2.5
7	2	5.0
15	1	2.5
16	3	7.5
18	1	2.5
21	1	2.5
23	1	2.5
25	1	2.5
28	1	2.5
42	2	5.0
61	1	2.5
120	1	2.5
Total	40	100.0

TABLA 3B LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO CITOQUIMICO MONONUCLEARES

Nº DE MONONUCLEARES	Frecuencia	Porcentaje
0	27	67.5
82	2	5.0
84	1	2.5
85	2	5.0
89	2	5.0
92	2	5.0
95	1	2.5
98	1	2.5
99	1	2.5
100	1	2.5
Total	40	100.0

TABLA 3C LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO CITOQUIMICO MICROPROTEINAS

Nº DE MICROPROTEINAS	Frecuencia	Porcentaje
10	1	2.5
110	1	2.5
13.6	1	2.5
14	1	2.5
16	3	7.5
16.5	1	2.5
17	4	10.0
176	1	2.5
18	3	7.5
18.5	1	2.5
19.4	1	2.5
20	3	7.5
21	3	7.5
22	1	2.5
22.4	1	2.5
23	1	2.5
24	2	5.0
28	3	7.5
37	1	2.5
39	3	7.5
48	1	2.5
49	1	2.5
71	1	2.5
8	1	2.5
Total	40	100.0

PRESENCIA DE BANDAS OLIGOCLONALES EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

BANDAS OLIGOCLONALES	Frecuencia	Porcentaje
Presentes	10	25.0
Ausentes	3	7.5
No realizado	27	67.5
Total	40	100.0

TABLA 4 AISLAMIENTO DE AGENTE INFECCIOSO

Agente infeccioso	Líquido cefalorraquídeo PCR	No de Copias /ml	Determinación sérica-	
VHS1	2/29	-- 94	0	5%
VHH-6	5/29	65 90 37 39 37	5	12.5%
VHH-7	2/29	-- 80	2	5%
VEB	1/29	--	2	7.5%
RICKETTSIA	1/29	--	0	2.5%
INFLUENZA	0	--	1	2.5%
SIN AISLAMIENTO	30/40			65%
TOTAL				100%

GRAFICO 6 ESTADO DE CONCIENCIA.

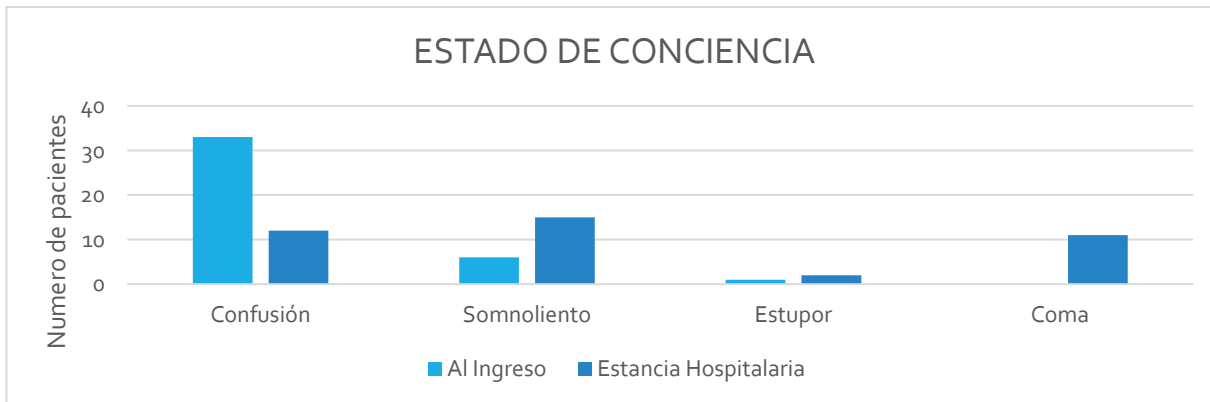


TABLA 6 PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

Procedimiento quirúrgico	Frecuencia	Porcentaje
Gastrostomía	11	27.5
Gastrostomia+Traqueostomia.	6	15.0
Ninguna	23	57.5
Total	40	100.0

TABLA 7 INFECCIONES ASOCIADAS A LOS CUIDADOS DE LA SALUD

Tipo de Infección	Frecuencia	Porcentaje
Infección de vías urinarias	6	15.0
Neumonía	6	15.0
Más de dos procesos Infecciosos	2	5.0
Fiebre sin foco (Bacteriemia oculta)	10	25.0
Ausencia de infección	15	37.5
Gastroenteritis	1	2.5
Total	40	100.0

TABLA 8 INFECCIONES ASOCIADAS A LOS CUIDADOS DE SALUD RELACION CON TRASTORNO DEL MOVIMIENTO

Tipo de Infección	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO		Total
	Presente	Ausente	
Infección de vías urinarias	4	2	6
Neumonía	6	0	6
Más de dos procesos Infecciosos	2	0	2
Fiebre sin foco (Bacteriemia oculta)	10	0	10
Ausencia de infección	11	4	15
Gastroenteritis	1	0	1
Total	34	6	40

TABLA 9.- CLASIFICACION DE CRISIS CONVULSIVAS DE ACUERDO A SU FRECUENCIA

Frecuencia	Al Ingreso	Posterior al Tratamiento Inmunológico	Después de 6 meses del egreso hospitalario	Después de 12 meses del egreso hospitalario
Crisis Agudas leves	10/40(25%)	18/40 (45%)}	11/40(27.5%)	3/40(7.5%)
Crisis Refractaria	26/40 (65%)	11/40(27.55)	3/40(7.5%)	3/40(7.5%)
Ausencia de crisis	4/40(10%)	11/40(27.5%)	26/40 (65%)	34/40(85%)

TABLA 10.-ULTRASONIDO PELVICO

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	33	82.5
Anormal (Teratoma)	1	2.5
No se realizo	6	15.0
Total	40	100.0

TABLA 11.- NEUROIMAGEN

NEUROIMAGEN	Frecuencia	Porcentaje
RM Normal	19	47.5
RM con lesiones hiperintensas subcorticales	3	7.5
RM con Atrofia cortico subcortical	9	22.5
RM con Lesiones Hiperintensas medio temporales progresivas	1	2.5
TAC normal	2	5.0
TAC atrofia cortico subcortical	1	2.5
No realizado	2	5.0
RM con atrofia cortico subcortical + lesiones hiperintensas subcorticales	2	5.0
RM con atrofia cortico subcortical y lesiones hiperintensas en ganglios basales	1	2.5
Total	40	100.0

GRAFICO 7 LINEAS DE TRATAMIENTO

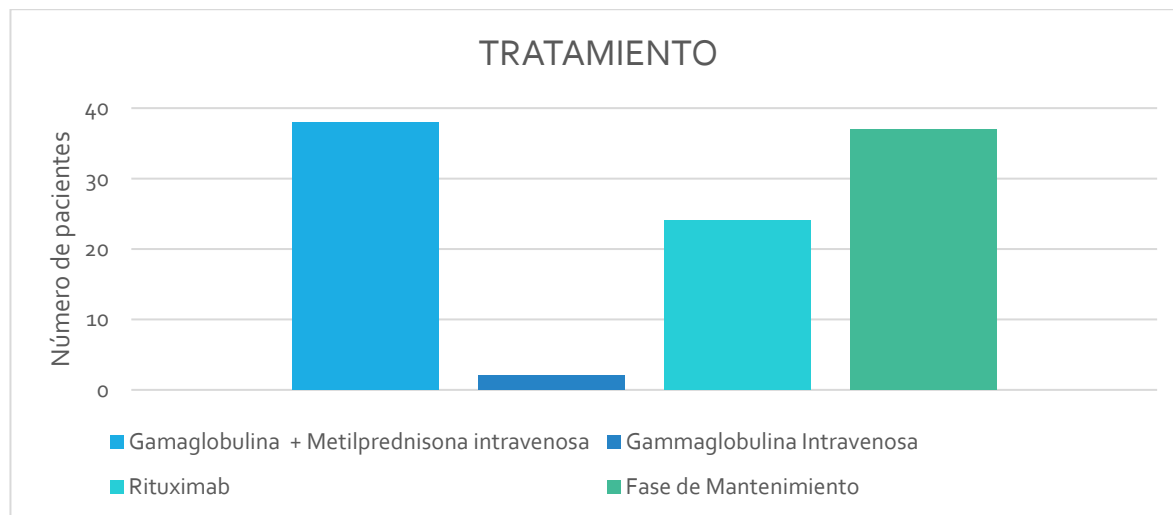
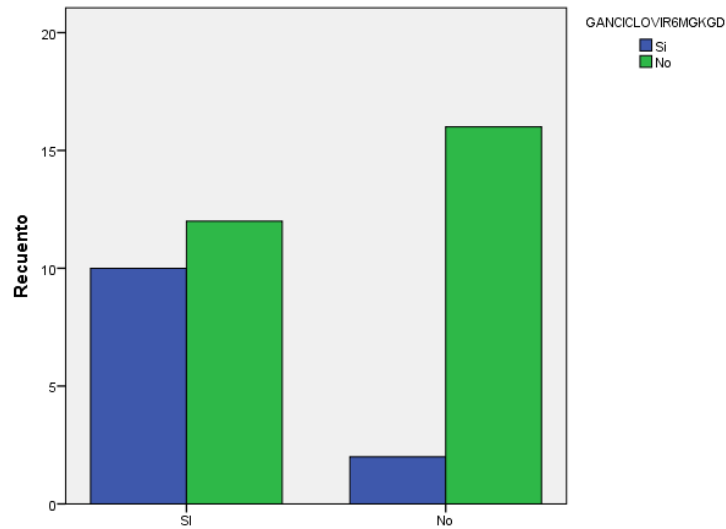


TABLA 12 TRATAMIENTO DE SOSTEN

Fármaco	No Paciente	Numero de Recaídas
Prednisona +Acido Micofenolato	37/40(92.5%)	0
Prednisona+Azatioprina	2/40(5%)	0
Prednisona+Metrotexate	1/40(2.5%)	0
Total	100%	0

GRAFICO 8.- TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON ACICLOVIR – GANCICLOVIR



ACICLOVIR

TABLA 13. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

GRADO	Ingreso	6 meses DEH	12 meses DEH	24 meses DEH	36 meses DEH
0	--	3/40 (7.5%)	19/40(47.5%)	21/40(52.5%)	23/40 (57.5%)
1	--	8/40(20%)	11/40(27.5%)	10/40(25%)	7/40 (17.5%)
2	--	8/40(20%)	6/40(15%)	3/40(7.5%)	2/40 (5%)
3	9/40(22.5%)	17/40(42.5%)	3/40(7.5%)	----	
4	8/40(20%)	4/40(10%)	1/40(2.5%)	---	
5	23/40(57.5%)			--	
6	--				
NR				6/40(15%)	8/40(20%)
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

DEH = después del egreso hospitalario NR=No realizado

TABLA 14.- PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI R-NMDA

	Inmunofluorescencia indirecta en LCR al diagnóstico.	A los 12 meses	A los 24 meses
Nmda positivo	40/40(100%)	29/40(72.5%)	10/40 (25%)
Nmda negativo		11/40(27.5%)	11/40 (27.5%)
No se realizo			19/40 (47.5%)

DISCUSION:

La encefalitis autoinmune se ha descrito con mayor frecuencia en el sexo femenino, en esta serie predominó en el sexo masculino, lo que difiere de la literatura internacional. El grupo etario más afectado fue el de los adolescentes lo que concuerda con lo reportado en otras series.

La fase prodrómica fue identificada en 24/40 (60%) pacientes caracterizada por síntomas inespecíficos, sugestivo de cuadro infeccioso banal. La literatura reporta que hasta 80% de los pacientes con Encefalitis Anti-R-NMDA tienen síntomas inespecíficos de infección tipo viral como fiebre, dolor de cabeza o manifestaciones a nivel digestivo. El antecedente de infección viral en niños es más baja. ⁽⁸⁾.

En esta serie los síntomas predominantes fueron alteración del estado de alerta (confusión), fallas la memoria, alteraciones del ciclo vigilia sueño, crisis convulsivas y trastorno del movimiento, la literatura internacional reporta estos síntomas como los más comunes, asociados a éstos se encuentra la disfunción cognitiva confusión, amnesia, síntomas psiquiátricos (paranoia, alucinaciones, agitación, agresión, depresión, ansiedad). La presentación de los síntomas difiere ligeramente entre niños en comparación con adolescentes y adultos, que reporta que los niños pueden presentar otros síntomas neurológicos como hemiparesia o ataxia lo que concuerda con este estudio. ^(1,8)

En niños los problemas de comportamiento y convulsiones pueden ser el síntoma inicial y los más comunes. Las convulsiones pueden aparecer en cualquier momento durante el curso clínico, la intensidad y frecuencia tiende a disminuir con el tiempo. Una mayor proporción de niños también se presentan trastornos del movimiento como discinesias orofaciales y coreoatetosis en comparación a personas mayores. En adolescentes y adultos el primer síntoma es psiquiátrico (agitación psicomotora, alucinaciones, paranoia) y agresión. ^(1,8)

Las crisis convulsivas fueron de inicio agudo, el tipo más frecuente se reportó focal motor con alteración del estado de alerta y evolución a bilateral en 62.5%. La literatura internacional describe que 70% de los pacientes con Encefalitis anti- R- NMDA presentan crisis convulsivas de tipo parcial o focal. X. Finne Lenoir et al, publicaron en el 2010⁽⁸⁾ que puede ser una causa de estado

epiléptico refractario. En esta serie 5/40 (12.5%) presentaron estado epiléptico que resolvió con el tratamiento inmunológico.

Los trastornos del movimiento más frecuentes fueron discinecias orofaciales (31/40), distonia focal 25/40, seguido de coreoatetosis 12/40. De los pacientes infectados por herpes virus 9/40 en este grupo de pacientes, solo tres presentaron coreoatetosis lo que difiere de lo reportado en la literatura internacional que este trastorno del movimiento es muy frecuente en los pacientes infectados por virus del herpes. La encefalitis por herpes simple es un trastorno autoinmune que a veces no se puede distinguir. A partir del síndrome completo de la encefalitis anti-receptor de NMDA, afecta al 20% de los pacientes con encefalitis por herpes simple, y se manifiesta con una coreoatetosis de inicio predominantemente en niños o síntomas psiquiátricos principalmente en adultos y adolescentes pocas semanas o, rara vez, meses después de la infección viral. Además del receptor NMDA Anticuerpos, algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra el receptor GABAA o dopamina 2(7)

La inestabilidad autonómica ocurrió en el 50% de los casos, que incluyó hipertermia, arritmias cardíacas (taquicardia o bradicardia) hipersalivación, hipotensión, hipertensión, incontinencia urinaria y disfunción sexual, descrita por J. Dalmau, A. J. Gleichman.

En este estudio se encontró pleocitosis linfocitaria en 32.5% de los casos, Titulaer et al. Cai Yun Jie Zhu reportan este hallazgo de un 60 a 80%, otros hallazgos del citoquímico son aumento leve de la concentración de proteínas (30%) y la presencia de bandas oligoclonales específicas en líquido cefalorraquídeo (60%). El valor de la glucosa suele ser normal. Las bandas oligoclonales se detectan incluso cuando los exámenes de rutina de LCR son normales. En la etapa temprana, se observan pocas bandas oligoclonales y son más prominentes en el curso de la enfermedad.

Con respecto a la etiología se encontró una causa infecciosa en el 35% de los casos, solo una paciente de 14 años, presento teratoma de ovario 2.5%. Cain Yu Jie reportó este hallazgo en el 6% en las mujeres menores de 12 años, Alexandra Martí reporta 4% de los casos en niñas, hallazgos poco frecuente en pediatría. La frecuencia de un tumor subyacente varió con la edad y el sexo, que van del 0 al 5% en niños hombres y mujeres menores de 12 años, al 58% en mujeres

mayores de 18 años generalmente un teratoma ovárico referido por Francesc Graus, MD, Maarten J Titulaer.(7)

En un análisis retrospectivo de los datos del estudio observacional 425 (80%) de 532 pacientes con encefalitis con receptor anti-R-NMDA cumplieron estos criterios en el primer mes de inicio de los síntomas, incluidos 254 (74%) de 342 sin teratoma y 171 (90%) de 189 con presencia de teratoma(7)

En esta serie 40% respondieron al tratamiento de primera línea y 60% requirieron tratamiento de segunda línea. En un estudio internacional, multiinstitucional con 577 pacientes. (1–85 años) 38% respondieron a primera línea y 62% respondieron al tratamiento de segunda línea, hallazgo muy similar a lo reportado por Titulaer y cols. (7)

Los pacientes con encefalitis autoinmune anti R-NMDA pueden presentar recaídas, aún no existe un consenso claro sobre la fase de mantenimiento, por lo que la atención de seguimiento es importante.(7)

La Encefalitis anti R-NMDA es una entidad reversible. La escala de Rankin modificada ha sido de gran utilidad para demostrar la mejoría de estos pacientes, en este estudio se encontró una reducción de un nivel 5 a un nivel entre 0 y 1 en el 80% a los 12 meses de seguimiento posterior al tratamiento inmunológico, lo que coincide con otras series que es una entidad reversible.

CONCLUSIONES

Las Encefalitis autoinmunes anti R-NMDA se produce por afección de los receptores de superficie glutamato NMDA. Entidad progresiva que puede causar la muerte, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno con inmunoterapia es crucial. Deberá sospecharse ante el inicio de síntomas psiquiátricos o crisis convulsivas asociadas a movimientos anormales posterior a una infección viral de la vía aérea superior o cuadro enteral. Entidad reversible, el tratamiento temprano y adecuado, mejora el pronóstico en los pacientes afectados por encefalitis autoinmune.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	EN 18
Búsqueda fuente bibliográfica	X	X								
Marco teórico - Antecedentes revisión de Artículos			X	X						
Marco teórico - Planteamiento del Problema				X						
Marco teórico - Justificación y Objetivos generales y específicos				X						
Material y métodos Análisis estadístico					X					
Entrega de protocolo					X					
Procesamiento de la información						X				
Análisis de la Información Obtenida						X				
Presentación de Tesis para obtención de título.						X				

FICHAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) ANDREA P MANN¹ ELENA GREBENCIUCOVA² RIMAS V LUKAS² **ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE-RECEPTOR ENCEPHALITIS: DIAGNOSIS, OPTIMAL MANAGEMENT, AND CHALLENGES** THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT 2014.
- (2) PABLO GONZÁLEZ R., LORENA HUDSON A., ESTEBAN BASÁEZ M., MARCELO MIRANDA C. **ENCEFALITIS AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR GABA-A.** DEPARTAMENTO NEUROLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES. SANTIAGO, CHILE.2016.
- (3) M. P. NEWMAN. BLUM R. C. W. WONG J. G. SCOTT K. PRAIN **AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS**DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY, PRINCESS ALEXANDRA HOSPITAL, 199 20 JULY 2015
- (4) SHAOHUA LIAO, YING QIAN, HUIQIANG HU, BING NIU , HONGWEI **GUO CLINICAL CHARACTERISTICS AND PREDICTORS OF OUTCOME FOR ONCONEURAL ANTIBODY-ASSOCIATED DISORDERS:** A RETROSPECTIVE ANALYSIS: FRONTIERS NEUROLOGY 13 NOVEMBER 2017
- (5) JUAN PABLO COLLAO PARRA, CÉSAR ROMERO URRRA, CAROLINA DELGADO DERIO **ENCEFALITIS AUTOINMUNES: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PAUTAS TERAPÉUTICAS**146: 351-361 Chile 2018.
- (6) RUSSELL C. DALEA, MARK P. GORMANB, AND MING LIMC **AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS IN CHILDREN: CLINICAL PHENOMENOLOGY, THERAPEUTICS, AND EMERGING CHALLENGES**CURR OPIN NEUROL 2017.
- (7) FRANCESC GRAUS, MAARTEN J TITULAER, RAMANI BALU, SUSANNE BENSELER, CHRISTIAN G BIEN, **A CLINICAL APPROACH TO DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS**FEBRUARY 19, 2016.

- (8) CAI-YUN LIU, JIE ZHU, XIANG-YU ZHENG, CHI MA, AND XU WANG ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS: A SEVERE, POTENTIALLY REVERSIBLE AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS HINDAWIMEDIATORS OF INFLAMMATION VOLUME 2017, ARTICLE ID 6361479, 14 PAGES.
- (9) THAÍS ARMANGUE, MD¹, FRANK LEYPOLDT, MD, PHD¹, AND JOSEP DALMAU, MD, PHD¹ AUTO-IMMUNE ENCEPHALITIS AS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFECTIOUS ENCEPHALITIS AUGUST P I I SUNYER BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE (IDIBAPS), SERVICE OF NEUROLOGY, HOSPITAL CLINIC, UNIVERSITY OF BARCELONA, SPAIN 2014 JUNE ; 27(3): 361–368.
- (10) SANG KUN LEE, SOON-TAE LEE THE LABORATORY DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS JOURNAL OF EPILEPSY RESEARCH AUGUST 25, 2016
- (11) B.P. KELLEY, X S.C. PATEL, X H.L. MARIN, X J.J. CORRIGAN, X P.D. MITSIAS, AND X B. GRIFFITH AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS: PATHOPHYSIOLOGY AND IMAGING REVIEW OF AN OVERLOOKED DIAGNOSIS JUNIO 2017
- (12) YANG SAI, XIAO ZHANG, MEI FENG, JINGWEN TANG, HONGMEI LIAO AND LIHONG TAN CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PEDIATRIC ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS DEPARTMENT OF NEUROLOGY, THE CHILDREN'S HOSPITAL OF HUNAN, , P.R. CHINA NOVEMBER 14, 2017.
- (13) SEKHAR C. PILLAI, FRACPA, B, YAEL HACOHEN, MRCPCHC , ESTHER TANTSIS, FRACP, PHDA, B, KRISTINA PRELOG, INFECTIOUS AND AUTOANTIBODY-ASSOCIATED ENCEPHALITIS: CLINICAL FEATURES AND LONG-TERM OUTCOME PEDIATRICS Volume 135, number 4, April 2015

- (14) STEFANO SARTORI A,1 , MARGHERITA NOSADINI A,1 , ELISABETTA CESARONI B , RAFFAELE FALSAPERLA **PAEDIATRIC ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS: THE FIRST ITALIAN MULTICENTER CASE SERIES** OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN PAEDIATRIC NEUROLOGY SOCIETY 2015
- (15) MAARTEN J TITULAER, LINDSEY MCCRACKEN, IÑIGO GABILONDO, THAÍS ARMANGUÉ, CAROL GLASER, TAKAHIRO IIZUKA, LAWRENCE S HONIG, **TREATMENT AND PROGNOSTIC FACTORS FOR LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY**LANCET NEUROL 2013; 12: 157–65 PUBLISHED ONLINE JANUARY 3, 2013.
- (16) YONG-WON SHIN, SOON-TAE LEE, KYUNG-IL PARK **TREATMENT STRATEGIES FOR AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS** *THE ADV NEUROL DISORD* VOL. 11: 1,2018