



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y
DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE
PEDIÁTRICA HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS 2016-2017**

**PRESENTADO POR
WILGEN ANIBAL MALDONADO MAYDANA**

**ASESORA
GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**LIMA – PERÚ
2017**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y
DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE
PEDIÁTRICA HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2016-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTADO POR

WILGEN ANIBAL MALDONADO MAYDANA

ASESORA

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	2
1.4.1. Importancia	2
1.4.2. Viabilidad	3
1.5 Limitaciones	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Procedimientos de recolección datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	23
CRONOGRAMA	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Encefalitis autoinmune es una enfermedad caracterizada por presentar manifestaciones psiquiátricas ya sean afectivas, alucinatorias, con compromiso neurológico como convulsiones, alteración de la memoria y del sueño, que a su vez incluyen, signos inflamatorios del líquido cefalorraquídeo, alteraciones electroencefalográficas y presencia de autoanticuerpos contra los propios receptores que se encuentran en su mayoría en el cerebro.¹

De los tipos de encefalitis autoinmune el más frecuente es el anti-NMDAR. Según el estudio de vigilancia prospectiva en niños en el Reino Unido, la incidencia de encefalitis anti-NMDAR es de 0,85 por millón de niños anualmente.²

En el año 2007 se publicó la encefalitis autoinmune antireceptores de NMDA, dicha encefalitis afecta a mujeres jóvenes, con pródromos de manifestaciones respiratorias altas, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos o diarrea, que preceden en varios días a las manifestaciones psiquiátricas caracterizadas por ansiedad, insomnio, fobias, alteraciones conductuales y delirios, posteriormente aparece alteración de la memoria, disminución de la fluencia verbal, ecolalia, mutismo y crisis convulsivas.³

Diversos tipos de encefalitis autoinmune se asocian a anticuerpos contra la superficie de las células neuronales o contra las proteínas sinápticas, que pueden desarrollar síntomas semejantes a la encefalitis infecciosa, con compromiso neurológico, psiquiátrico y líquido cefalorraquídeo (LCR) normal o con pleocitosis, los resultados de anticuerpos son demostrables en sangre o en el líquido cefalorraquídeo, las pruebas de líquido cefalorraquídeo son mejores y más exactas comparado a las de sangre. Los criterios diagnósticos para la encefalitis autoinmune dependen del

análisis de anticuerpos cuyos resultados pueden demorar en obtenerse, debido a que no todos los laboratorios se encuentran implementados de manera adecuada. Las neuroimágenes como la tomografía axial computarizada o resonancia magnética cerebral son muy importantes para la evaluación ante un paciente con sospecha de encefalitis autoinmune. Sin embargo, puede incluirse la tomografía con emisión de positrones en busca de tumores en el cerebro y otros sitios del cuerpo.⁴

El presente estudio describirá las características clínicas, epidemiológicas y diagnóstico de encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siendo muy importante este conocimiento ya que en nuestro medio no existen estudios previos, además es una enfermedad que con los años va incrementando su incidencia, siendo potencialmente tratable cuando se realiza el diagnóstico de manera oportuna. En el País existen dificultades para realizar el estudio de anticuerpos debido a la falta de implementación de laboratorios a nivel nacional. Sin embargo, contamos con el apoyo de laboratorios a nivel internacional para realizar dicho estudio.

1.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2016-2017?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas y el diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2017.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas y epidemiológicas que orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2017.
- Establecer la información acerca del diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2017.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La presente investigación constituye en primera instancia un esfuerzo por visibilizar una patología de reciente conocimiento como es la encefalitis autoinmune pediátrica, el cual constituye una enfermedad cuyos fenotipos clínicos y asociación en forma específica con receptores neuronales de superficie y proteínas sinápticas, siendo tratable si se llega a un diagnóstico oportuno y el pronóstico es mejor cuanto antes se inicie una inmunoterapia agresiva.

En el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los últimos años se tiene un aumento en el número de casos diagnosticados como encefalitis autoinmune, que en el pasado eran considerados solo como parte de enfermedades psiquiátricas esto debido a las manifestaciones clínicas presentes en esta enfermedad, tales como alucinaciones visuales y auditivas, agitación psicomotriz o como parte de trastornos neurológicos como epilepsia que en algunos casos son de difícil control.

Debido a los avances alcanzados en la actualidad y el descubrimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, en el diagnóstico,

así como el tratamiento que viene a ser curativo si se hace de manera oportuna, este conocimiento que se obtendrá del presente estudio será muy importante, tanto para el inicio de futuras investigaciones, y también para contribuir a nuestras propias investigaciones a nivel nacional.

Gracias a que el servicio de neurología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuenta con el apoyo de un laboratorio diagnóstico especializado en enfermedades autoinmunes a nivel internacional, se viene realizando el estudio de anticuerpos antineuronales tanto en líquido cefalorraquídeo y en suero el cual contribuye de manera muy importante al diagnóstico de los tipos de encefalitis autoinmune pediátrica, esto facilita la realización del presente trabajo.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio se basa en una investigación descriptiva y completa sobre todo en lo referente a las características clínicas y diagnóstico de la encefalitis autoinmune en la población pediátrica, para el cual se dispondrá de acceso a historias clínicas, realizándose en un plazo de dos años.

1.4.3 Limitaciones

Existen limitaciones en cuanto a bibliografía debido a que al ser una enfermedad de reciente descripción existen pocas publicaciones a nivel mundial.

Otra limitación se tiene en el contenido de las historias clínicas, tanto letras ilegibles, como algunas abreviaturas utilizadas que dificultan en algunos casos la recolección de datos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Basheer S, *et al.*, en el año 2017, en India, realizaron un estudio descriptivo, se tuvo como resultado que todos los niños con diagnóstico de encefalitis autoinmune, presentaron síntomas psiquiátricos y concluyeron que las manifestaciones psiquiátricas son frecuentes en la encefalitis autoinmune pediátrica NMDAR.¹

Gordon E, *et al.*, en el año 2017, en Estados Unidos, presentaron un estudio retrospectivo de encefalitis autoinmune pediátrica, donde se comparó la discapacidad neurológica y la función adaptativa en niños y adultos un año después del diagnóstico de la encefalitis autoinmune. Los resultados comprobaron que los niños presentan síntomas neuropsiquiátricos a corto plazo y se concluyó que la función adaptativa está más alterada en estos.⁶

Calderón M. en el año 2017, en España, en un estudio retrospectivo, de los tipos de encefalitis autoinmune, siendo la más frecuente fue la encefalitis anti-NMDAR seguido de la encefalitis límbica, concluyeron que es de vital importancia el diagnóstico precoz de encefalitis autoinmune anti NMDA, para instaurar un tratamiento apropiado.²

Erazo R, *et al.*, en el año 2016, en Chile, presentaron un estudio descriptivo de las características clínicas de 13 casos con diagnóstico encefalitis subaguda por anticuerpos anti NMDA, se tuvo como resultado que todos presentaron síntomas psiquiátricos, 11 niños crisis epilépticas, concluyeron que en niños con síntomas psiquiátricos y con crisis epilépticas deberá sospecharse encefalitis autoinmune.⁵

Suthar R, *et al.*, en el año 2016, en India, realizaron un estudio retrospectivo sobre encefalitis autoinmune en niños, determinaron que las características clínicas de la encefalitis autoinmune son cambios en el comportamiento, psicosis, convulsiones y disquinesia oro-lingual-facial, concluyeron que el conocimiento de la clínica es fundamental para el diagnóstico.¹¹

Plutó C. en el año 2016, en Estados Unidos, presentó un estudio retrospectivo sobre la utilidad de estudios neuroradiológicos de encefalitis autoinmune en niños, concluyó que los todos los pacientes con encefalitis autoinmune tuvieron anomalías en la resonancia magnética dentro de las estructuras límbicas, sobre todo los lóbulos temporales.⁹

Desena A, *et al.*, en el año 2014, en Estados Unidos, realizaron una investigación retrospectiva, descriptiva, sobre los cambios en el estado mental y el insomnio irritable en encefalitis autoinmune con anticuerpos anti NMDAR, donde se observó un rápido cambio en el estado mental, concluyeron que los cambios en el estado mental e insomnio son características tempranas de la encefalitis autoinmune por anticuerpo anti NMDAR.⁴

Kim S, *et al.*, en el año 2014 en Corea, realizaron un estudio descriptivo sobre la detección de los tipos de anticuerpos anti neuronales en pacientes con encefalitis autoinmune pediátrica, concluyeron que el 35% de los pacientes son positivos al anticuerpo anti-receptor de NMDA.⁷

Salvucci A, *et al.*, en el año 2014, en Estados Unidos, en un estudio descriptivo, observacional de encefalitis autoinmune pediátrica del receptor anti- NMDA, donde se encontró que, todos los casos presentaron trastorno del movimiento, convulsiones, afasia expresiva y labilidad emocional, concluyeron que los movimientos hipercinéticos y síntomas psiquiátricos están presentes en encefalitis autoinmune pediátrica del receptor anti-NMDA.¹⁰

Mohammad S, *et al.*, En el año 2014, en Australia, presentaron una investigación descriptiva sobre trastornos del movimiento en niños con encefalitis anti-NMDAR y otras encefalopatías autoinmunes, donde se describieron las características de los trastornos del movimiento en niños, resultó que la estereotipia fue el trastorno del movimiento que más se observó, concluyeron que las estereotipias son los trastornos del movimiento más frecuentes en encefalitis autoinmune anti NMDAR.⁸

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Encefalitis autoinmune

Definición y características

La encefalitis autoinmune es una enfermedad que se produce cuando los anticuerpos producidos por nuestro propio sistema inmunológico atacan a los receptores que se encuentran en el cerebro, provocando déficit subagudo de memoria y cognición, a menudo seguido de un nivel de conciencia suprimido o coma.¹

La encefalitis autoinmune es una enfermedad con un diagnóstico clínico difícil, a consecuencia de las similitudes presentes en cuanto a los hallazgos clínicos, neuroimágenes y de laboratorio coexistentes en muchas formas de encefalitis autoinmune e infecciosa. Los pacientes usualmente tienen alteraciones en la memoria y la cognición durante días o semanas. Puede haber indicios de causas específicas en la historia de la exploración física, pero a menudo estos signos específicos están ausentes. Teniendo una mejor visión para la detección de enfermedades infecciosas y diversos autoanticuerpos neuronales puede ayudarnos a enfocarnos en el diagnóstico correcto. Al establecer una causa autoinmune de los síntomas, el tratamiento implica un ascenso en las terapias inmunitarias efectuadas. El seguimiento de estos pacientes requiere paciencia y evaluaciones planificadas para determinar el tipo de terapia inmunológica que será necesaria en un determinado momento.²

Sub tipos de encefalitis autoinmune y fisiopatología

La encefalitis autoinmune implica una enfermedad con diferentes tipos de fisiopatologías. Comprender la fisiopatología de esta enfermedad es útil para el uso de pruebas de diagnóstico y la elección del tratamiento más adecuado. En primer lugar existe el grupo que incluyen los trastornos paraneoplásicos clásicos asociados con anticuerpos contra antígenos intracelulares, tales como anti-Hu, estos trastornos están muy asociados a

neoplasias e implican respuestas de las células T dirigidas a las neuronas, el pronóstico tiende a ser pobre debido a la muerte neuronal irreversible y a la gravedad de los cánceres asociados. Los anticuerpos en estos trastornos son marcadores tumorales útiles y en el contexto un título positivo, también es un marcador de los trastornos neurológicos paraneoplásicos. En segundo lugar mediante autoanticuerpos de receptores extracelulares, de canales iónicos y otras proteínas asociadas, tales como el receptor NMDA, se cree que los anticuerpos en estos trastornos son directamente patógenos, causando efectos reversibles sobre la función sináptica en neuronas con relativamente poca muerte neuronal, por ejemplo, los pacientes con encefalitis anti-NMDAR comúnmente pueden recuperarse de un estado totalmente insensible para finalmente reanudar normalmente su calidad de vida. ²

Síndromes de encefalitis autoinmune

La encefalitis autoinmune puede manifestarse con varios síndromes distintos complicando su reconocimiento, la presentación clásica de la encefalitis consiste en una disminución progresiva subaguda (días a algunas semanas) del nivel de conciencia, puede haber fluctuaciones y cognición alterada, en cuanto a la memoria especialmente la retención de nueva información puede estar afectada desde el inicio del cuadro clínico. Los pacientes pueden progresar al coma, sin embargo varios casos de encefalitis autoinmune son indistinguibles entre sí o de la encefalitis viral. Las manifestaciones psiquiátricas son frecuentes en el curso clínico de la encefalitis autoinmune, estos pueden incluir psicosis, agresión, comportamientos sexuales inapropiados, ataques de pánico, conductas compulsivas, euforia o miedo, estos síntomas pueden fluctuar rápidamente. La encefalitis anti-NMDAR, anti-AMPA y anti-GABA-BR pueden tener manifestaciones psiquiátricas precoces siendo encefalitis anti-NMDAR más común y debe sospecharse primero, especialmente en adultos jóvenes y los niños.⁶

Los movimientos anormales pueden ser las características que se presentan en varios tipos de encefalitis autoinmune, estos incluyen la encefalitis anti-NMDAR, donde las alteraciones del movimiento pueden ocurrir al inicio como en el transcurso de la enfermedad, especialmente en los niños que generalmente tienen más síntomas motores y menos síntomas psiquiátricos que los adultos, estos pueden semejarse a la distonía o a la corea, con posturas anormales retorcidas y fijas de los miembros. En los adultos con encefalitis anti-NMDAR, los movimientos de contorsión de la cara y los miembros pueden ser más prominentes en las fases comatosas de la enfermedad.⁸

La encefalitis autoinmune por anti ácido glutámico descarboxilasa 65 (GAD65) y anti receptor de glicina (GlyR) pueden presentarse con síndrome de persona rígida (SPS) o encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonía. Una característica sorprendente es una respuesta de sobresalto patológicamente exagerada, parecida a la hiperplexia hereditaria, una enfermedad genética causada por mutaciones del receptor de glicina.⁸

Las convulsiones vienen a ser una manifestación clínica muy común en la encefalitis autoinmune. En la encefalitis anti-NMDAR pueden ocurrir convulsiones en cualquier etapa de la enfermedad. Los autoanticuerpos a dos receptores inhibidores importantes en el cerebro, los receptores GABA-B y GABA-A (con título elevado) transmiten un alto riesgo de convulsiones severas y estado epiléptico intratable.

Los anticuerpos GAD65 pueden presentarse con epilepsia y también con deterioro de la memoria pero presentan pocos síntomas que sugieran una etiología autoinmune. Por lo tanto, la autoinmunidad GAD65 puede semejarse a otras formas de epilepsia resistente al tratamiento. Convulsiones distónicas fasciobraquial (FBDS) son convulsiones breves consistentes en sacudidas rápidas de la cara y / o brazo y hombro ipsilateral. Las convulsiones pueden ser focales o asociadas con interrupciones temporales de la conciencia y pueden ser multifocales y variables en el EEG.¹²

La cerebelitis es un síndrome distinto de ataxia de la marcha, movimientos de los miembros, movimientos oculares, voz o deglución. Los síntomas varían en cada paciente, el vértigo y el nistagmo son comunes. Cerebelitis puede ocurrir en las causas infecciosas, pero la presentación de un síndrome cerebeloso subagudo presenta alta probabilidad de una etiología autoinmune específica y también un riesgo significativo de tumores. La degeneración cerebelosa paraneoplásica se asocia con autoanticuerpos onconeuronales convencionales tales como Yo, pero también con autoanticuerpos de superficie celular dirigidos a mGluR1 y otros anticuerpos. GAD65 anticuerpos son quizás el hallazgo más común en este fenotipo.¹⁰

Ciertos tipos de encefalitis autoinmune pueden preceder o seguir manifestaciones neuromusculares, particularmente la neuromiotonía adquirida (síndrome de Isaacs). El síndrome de Isaacs se presenta con espasmos musculares, calambres y fasciculaciones debido a hiperexcitabilidad nerviosa periférica, el síndrome de Morvan (corea fibrilar de Morvan) consiste en hiperexcitabilidad nerviosa periférica con encefalitis e insomnio severo. Algunos casos del síndrome de Isaacs se asocian con autoanticuerpos contra Caspr2 u otros miembros, a menudo indefinidos, del complejo de canal de potasio (VGKC) controlado por voltaje.

Diagnóstico

a. Análisis de anticuerpos

El análisis de autoanticuerpos es extremadamente importante para el diagnóstico adecuado de la encefalitis autoinmune, sin embargo, las pruebas son complejas. Las pruebas comerciales para autoanticuerpos a NMDAR, LGI1, Caspr2, AMPAR (subunidades GluR1, GluR2) y GABA-BR están ampliamente disponibles a nivel internacional.

El análisis de anticuerpos NMDAR y otras pruebas de anticuerpos de superficie celular son los más sensibles y específicos en líquido cefalorraquídeo.

El suero puede ofrecer una baja tasa de falsos positivos y una mayor tasa de falsos negativos. Se han notificado respuestas de NMDAR IgM e IgA en pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas, pero también en hasta un 10% de los controles normales, estas respuestas de IgM e IgA no tienen un papel establecido en el diagnóstico de encefalitis autoinmune, por el contrario, los tipos de respuestas de IgG asociados con encefalitis anti-NMDAR no se encuentran en pacientes con esquizofrenia. Caspr2 y LGI1 asocian cada uno con canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC). La prueba de anticuerpos VGKC se basa en la inmunoprecipitación de un complejo de VGKCs, LGI1, Caspr2 y otras proteínas que contienen proteínas. La prueba VGKC todavía puede detectar pacientes con LGI1 o inmunidad Caspr2, pero los resultados séricos bajos de título positivo tener importancia clínica incierta. Por tanto, un resultado de VGKC sérico de bajo título sin evidencia correspondiente de anticuerpos LGI1 o Caspr2, idealmente en el LCR, no debe tomarse como evidencia definitiva de encefalitis autoinmune.²

Los anticuerpos GAD65 tienen diversos correlatos clínicos, incluyendo degeneración cerebelosa, epilepsia y diabetes tipo 1. Sin embargo, GAD65 puede coexistir junto a otros autoanticuerpos, como GABA-BR, por lo que puede o no representar el mecanismo fisiopatológico más relevante en algunos pacientes con múltiples anticuerpos. Además, las respuestas séricas de bajo título de GAD65 pueden no ser específicas para un trastorno neurológico, y los anticuerpos séricos GAD65 proporcionan poca información adicional en un paciente con diabetes tipo 1 conocida. Por el contrario, he observado pacientes que desarrollan diabetes tipo 1 después del inicio de su síndrome neurológico en el contexto de los anticuerpos GAD65.

La encefalopatía de Hashimoto es una encefalopatía asociada con autoanticuerpos tiroideos que responden a esteroides u otras terapias inmunitarias.

En la actualidad no se ha demostrado que los anticuerpos de la tiroides afectan directamente el cerebro, y las anomalías en los niveles de

hormonas tiroideas son bajas como para explicar la enfermedad cerebral. Algunos de estos casos se deben a otros autoanticuerpos, como el NMDAR o el GABA-BR, siendo la causa en la mayoría de los casos desconocida. Por lo tanto, los anticuerpos tiroideos se prueban a veces en pacientes con encefalitis autoinmune. La búsqueda de anticuerpos tiroideos debe inducir una búsqueda cuidadosa de otros autoanticuerpos reactivos al cerebro que proporcionen una explicación más convincente de los síntomas. No obstante si estos anticuerpos son negativos, la terapia inmune debe considerarse.³

b. Imágenes

La resonancia magnética cerebral en pacientes con anticuerpos NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2 y GABA-B puede ser normal o mostrar una señal T2 aumentada, especialmente en los lóbulos temporales mediales. Este patrón es similar a los hallazgos observados en la encefalitis por el virus herpes simple, donde el 95% de los pacientes presentan anomalías en la RM, u otras causas virales de encefalitis. La tuberculosis, la sífilis u otras infecciones pueden presentarse de forma similar. Los autoanticuerpos a GABA-A pueden tener resultados menos característicos. La resonancia magnética cerebral por tanto, no distingue entre causas infecciosas y autoinmunes, y una resonancia magnética del cerebro normal no excluye estas causas. La imagen avanzada del cerebro con PET o SPECT ha mostrado diversas áreas de hiper o hipo-metabolismo regional en pacientes con NMDAR, LGI1, Caspr2 u otros.⁹

c. EEG

El electroencefalograma (EEG) es útil en pacientes con encefalitis autoinmune o infecciosa para excluir convulsiones subclínicas, para el pronóstico, ya veces para sugerir diagnósticos particulares. En pacientes con encefalitis por el virus del herpes simple, el EEG puede predecir el pronóstico además de ayudar a excluir las convulsiones no convulsivas, el EEG normal se correlaciona con buenos resultados independientes de otros factores pronósticos.¹

Las convulsiones pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad de la encefalitis anti-NMDAR, incluso durante la presentación. El patrón de cepillo del delta extremo puede observarse en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, la mayoría de las veces en pacientes con coma. Este patrón distintivo de EEG debería hacer que los anticuerpos NMDAR sean examinados. Los pacientes con encefalitis anti-NMDAR y otras formas de encefalitis autoinmune también pueden tener períodos prolongados de falta de respuesta y comportamientos anormales que no se deben a convulsiones, por lo que en estos casos la monitorización prolongada del EEG es muy útil.²

El estado epiléptico puede ocurrir en varias formas de encefalitis autoinmune. El riesgo más alto está en pacientes con autoanticuerpos contra los principales receptores inhibidores cerebrales GABA-A y GABA-B. Un título elevado anticuerpos para cualquiera de estos antígenos llevan un mayor riesgo de refractariedad. Dado que estos anticuerpos son ambos mucho más raros que otros autoanticuerpos al receptor NMDA, el estado epiléptico en el caso de la encefalitis autoinmune probablemente ocurre más frecuentemente con los anticuerpos NMDAR en general.

LGI1 anticuerpos están asociados con convulsiones distónicas Facio braquiales, las cuales antes de otros síntomas. Las características clínicas de estas convulsiones son distintivas, que implican sacudidas rápidas de un lado de la cara y / o extremidad superior. Cada convulsión tiende a ser unilateral, pero también puede ser bilateral. El EEG puede mostrar convulsiones focales o multifocales y otras anomalías.⁸

d. Biopsia

La biopsia cerebral generalmente no se utiliza en el diagnóstico de encefalitis por varias razones. Las infecciones pueden detectarse por PCR, cultivo u otros métodos menos invasivos. El análisis de autoanticuerpos es un método menos invasivo y mucho más preciso. Además, los resultados de la biopsia generalmente no son definitivos para una etiología autoinmune en particular.

e. La detección del cáncer

Los trastornos paraneoplásicos vienen a ser trastornos autoinmunes que son desencadenados por tumores. En muchos casos, el antígeno diana se expresa mediante tejido tumoral, tal como proteínas Hu en cáncer de pulmón de células pequeñas y NMDAR en teratoma de ovario. En estos pacientes es probable que la presentación del antígeno en el contexto del tumor desencadene la respuesta autoinmune. Sin embargo, otros pacientes sin tumores pueden tener un síndrome clínico idéntico.³

En el caso de anticuerpos "onconeuronales" contra antígenos intracelulares tales como Hu, los anticuerpos se pueden presentar más frecuentemente en pacientes con cáncer que en pacientes con enfermedad autoinmune.

Los anticuerpos de superficie celular se encuentran generalmente en el líquido ceforraquídeo sólo en pacientes con el trastorno neurológico relevante y no se encuentran incidentalmente. Cada uno de estos anticuerpos tiene un perfil de riesgo de cáncer que debe informar a la búsqueda de tumores.

La estrategia de la prueba depende del autoanticuerpo específico o del síndrome clínico. Existen exámenes como tomografías computarizadas o la tomografía computarizada por emisión de positrones que son muy útiles dependiendo de la patología y localización tumoral. En el teratoma ovárico es muy útil la evaluación con ultrasonido o resonancia magnética pélvica. En los hombres jóvenes donde se diagnostica o sospecha de encefalitis autoinmune que la ecografía testicular es importante.⁹

Tratamiento

El tratamiento para la sospecha de encefalitis autoinmune se inicia de manera empírica antes de resultados de los anticuerpos.

Esto puede incluir esteroides y / o Inmunoglobulina. Si se obtienen anticuerpos de la superficie celular, los tratamientos iniciales pueden incluir IVIG, plasmaferesis y / o esteroides. Los esteroides pueden ser

beneficiosos en una serie de trastornos autoinmunes, pero podrían crear problemas con el diagnóstico de ciertos trastornos como el linfoma del SNC, la Inmunoglobulina ofrece una ventaja importante de ser poco probable que empeore la encefalitis infecciosa. También es poco probable que la plasmaferesis empeore significativamente la encefalitis infecciosa.

Si se detecta un anticuerpo de superficie celular y si el paciente presenta algún síntoma significativo, debe administrarse una terapia de primera línea si aún no se ha probado. En general, el tratamiento inmediato y la escalada del tratamiento en pacientes que permanecen enfermos, se asocia con mejores resultados.

Si el paciente permanece significativamente deteriorado después de la terapia de primera línea, se usan habitualmente tratamientos de segunda línea. Las terapias de segunda línea incluyen rituximab (a menudo 375 mg/m² semanalmente durante 4 semanas) o ciclofosfamida (750 mg/m² IV mensual hasta que se observe mejoría), o ambos. Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido a CD20, por lo que la plasmaferesis generalmente no debe hacerse después de su administración.

El rituximab agota las células B CD19 +/CD20 +, y los niveles circulantes de estas células típicamente se vuelven indetectables durante varios meses después del tratamiento. Debido a su perfil de seguridad relativamente favorable, rituximab se usa más a menudo como monoterapia en niños. La ciclofosfamida tiene varias toxicidades importantes, incluyendo un riesgo de infertilidad, especialmente en mujeres jóvenes que recibieron dosis repetidas (El riesgo aumenta acumulativamente, potencialmente hasta el 40% después de 12 dosis). Este riesgo puede reducirse con el uso de un agonista de la GnRH en mujeres, o dirigido con la recolección de óvulos / esperma.²

Pronóstico

Los pacientes con encefalitis pueden recuperarse, total o parcialmente, y luego experimentan empeoramiento de los síntomas.

En la encefalitis autoinmune, la recaída tiende a seguir un curso clínico similar al ataque inicial. En la encefalitis anti-NMDAR, estas recaídas tienden a ser más leves que el ataque inicial y se manifiestan con confusión, empeoramiento de la memoria, cambios en la personalidad, alucinaciones o nuevas convulsiones. El riesgo de recaída en la encefalitis anti-NMDAR es aproximadamente el 12% durante dos años (pero continúa más allá) y es más alto en los pacientes no tratados, es intermedio en los pacientes que sólo tenían tratamiento de primera línea y más bajo en los pacientes tratados con terapias de segunda línea. Estos pacientes pueden ser tratados por períodos más largos de tiempo con terapia de segunda línea, especialmente rituximab, pero no se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En otros tipos de encefalitis autoinmune, el riesgo de recaída está menos claramente establecido. Los anticuerpos LGI1 y los anticuerpos Caspr2 pueden asociarse con encefalitis leve, en comparación con los anticuerpos NMDAR, que la crónica o la recaída. Se pueden usar estrategias de tratamiento similares con estos anticuerpos.

Un avance reciente importante ha sido el reconocimiento de que los pacientes con encefalitis por herpes simple que raramente pueden desarrollar encefalitis anti-NMDAR varias semanas después como una complicación post-infecciosa. En estos pacientes, el LCR del ataque inicial no tiene anticuerpos NMDAR con PCR positiva para herpes simple, pero el LCR del segundo ataque ahora tiene anticuerpos NMDAR con PCR negativa para herpes simple. Este fenómeno puede deberse a la exposición de antígenos del SNC al sistema inmune en presencia de un poderoso estímulo infeccioso. Por lo tanto, los pacientes que empeoran después de la encefalitis infecciosa deben ser evaluados cuidadosamente tanto para las etiologías infecciosas como autoinmunes.

Del mismo modo, los pacientes que han sido tratados por encefalitis autoinmune pueden ser inmunosuprimidos y en riesgo de diversas infecciones. Sin embargo, las infecciones oportunistas del SNC después de la encefalitis autoinmune son probablemente muy raras en comparación con el empeoramiento de la enfermedad autoinmune.²

2.2.2 Encefalitis autoinmune en niños

La encefalopatía en niños y adolescentes se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad y plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos difíciles. Los diagnósticos diferenciales son diversos, incluyendo las de causa infecciosa, para-infecciosa, metabólica, genética, traumático, malignas y trastornos tóxicos. Las características clínicas de estos trastornos se superponen y, en muchos casos, la causa no será clara a partir de la anamnesis y la exploración. La observación clínica, la investigación y el tratamiento a menudo necesitan realizarse simultáneamente.⁵

Las encefalopatías mediadas por anticuerpos, donde los pacientes que presentan síndromes neurológicos asociados con anticuerpos en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) dirigidos contra canales iónicos, receptores y proteínas asociadas, son ahora bien descritos. Aunque los antígenos se expresan en general en todo el sistema nervioso, el cuadro clínico puede localizarse en áreas específicas del sistema nervioso central (SNC). Muchos pacientes se presentan con amnesia, confusión, convulsiones, síntomas psiquiátricos y encefalopatía más generalizada con un trastorno del movimiento. En algunos pacientes la encefalopatía puede ser parte de un trastorno neurológico paraneoplásico, la presencia de un tumor depende no solo del tipo de trastorno autoinmune, sino también de la edad y el género.⁶

Las encefalopatías autoinmunes que se diagnostican cada vez más en niños son la de los anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), y en algunos con anticuerpos contra proteínas complejas de canal de potasio (VGKC). En una gran cohorte de Estados Unidos, el mayor porcentaje de los casos de encefalitis de anticuerpos NMDAR se presentaron en la infancia o en la adolescencia y en un estudio más pequeño del Reino Unido, el 23% de los pacientes eran menores de 18 años.¹¹

2.3 Definición de términos

2.3.1 Encefalitis autoinmune

Trastorno neurológico debilitante que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva causada por la inflamación cerebral. Englobando a un grupo de síndromes neurológicos provocados por la producción de anticuerpos contra los receptores neuronales y proteínas de superficie de las células neuronales con una incidencia de 5-10/100.000 habitantes/año, el 4% de las encefalitis son mediadas por anticuerpos, siendo la más frecuente la NMDAR. La encefalitis por NMDAR afecta predominantemente a niños y mujeres jóvenes edad mediana.¹²

2.3.2 Epilepsia

Es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica.

2.3.3 Crisis epiléptica

Se denomina «crisis epiléptica» a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro.

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El trabajo no requiere hipótesis porque es descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Escala de las categorías	Medio de verificación
Edad	Grupo etario	Cuantitativa de razón	Grupo etario	Ordinal	Infante Preescolar Escolar Adolescente	1m a 2años 2 a 5 años 6 a 11años 11 a 14 años	Historia Clínica
Sexo	Caracteres orgánicos que definen como masculino o femenino	Cualitativa	Género	Nominal	Masculino Femenino		Historia clínica
Procedencia	Lugar de residencia	Cualitativa	Regiones geográficas	Nominal	Costa Sierra Selva		Historia Clínica
Manifestaciones psiquiátricas	Trastorno mental debido a patología orgánica	Cualitativa	Presencia de manifestaciones psiquiátricas	Nominal	Presente Ausente		Historia clínica
Convulsiones	Descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal	Cualitativa	Presencia de convulsiones	Nominal	Presente Ausente		Historia Clínica
Conciencia	Conocimiento sobre sí mismo y relación con el mundo	Cualitativa	Niveles de conciencia	Ordinal	Hiperalerta Alerta Somnolencia Estupor Coma		Historia clínica
Encefalitis autoinmune	Inflamación del cerebro causado por el ataque de los propios anticuerpos	Cualitativa	Medición de anticuerpos en LCR y suero	Nominal	Presente Ausente		Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de cohorte transversal y la recolección de datos será retro prospectiva.

4.2 Diseño muestral

Población universo: Todos los pacientes que ingresaron a hospitalización en los servicios de pediatría general, pediatría especializada y UCI pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con diagnóstico de encefalitis autoinmune.

Población de estudio: Todos los pacientes cuya edades sean menores a 13 años 11 meses y 29 días que ingresaron a hospitalización en los servicios de pediatría general, pediatría especializada y UCI pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con diagnóstico de encefalitis autoinmune en el periodo 2016-2017 y que cumplan con los criterios de inclusión.

Tamaño de la población en estudio

El tamaño de la muestra se determinó, mediante la fórmula de población finita para variables cualitativas, se consideró la siguiente fórmula estadística.

Cálculo muestral

$$n = \frac{Z^2 * N(p * q)}{E^2(N - 1) + Z^2(p * q)}$$

Donde:

N = Población

n = Tamaño de la muestra

Z = Nivel de confianza al 95%

p = Prevalencia estimada al 50 %

q = 1 – p

e = Magnitud de error

Muestreo

Niños menores a 13 años 11 meses y 29 días que ingresaron a hospitalización en los servicios de pediatría general, pediatría especializada y UCI pediátrica, mediante un muestreo probabilístico, aleatorio simple.

Criterios de selección**Criterios de inclusión**

Historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de encefalitis autoinmune en el periodo 2016-2017.

Paciente menor a 13 años 11 meses y 29 días con el diagnóstico de encefalitis autoinmune.

Paciente con datos completos en su historia clínica.

Criterios de exclusión

Historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de encefalitis autoinmune fuera del periodo 2016-2017.

Paciente de 14 años a más.

Paciente con datos incompletos en su historia clínica.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Ficha de recolección de datos

Para el presente estudio se realizó una ficha de recolección de datos que es el anexo 2.

Tipo de datos: Se utilizarán los datos de la ficha de recolección de datos.

Tipo de fuente: Primaria, ficha de recolección de datos.

Método: Se revisarán las fichas de recolección de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El procedimiento para el análisis de datos es el siguiente:

- Autorización del servicio de pediatría y del archivo de historias clínicas del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para la búsqueda y recolección de la información.
- Recolección y llenado de los datos provenientes de la ficha de recolección de datos a una base de datos en formato excel.
- Análisis de la información con software estadístico como el SPSS.
 - Estadística descriptiva.
 - Chi cuadrado.
 - Análisis multivarianza.
- Generar informes tabulares, gráficos y diagramas.
- Conclusiones.

4.5 Aspectos éticos

Se dará prioridad al mantenimiento de la privacidad, confidencialidad y anonimato de las historias clínicas de los pacientes en estudio, todo ello basado en la declaración de Helsinki, además es un estudio no experimental sin implicación de riesgo para la salud ni los derechos individualizados de los pacientes.

CRONOGRAMA

Mes	Octubre 2017				Noviembre 2017				Diciembre 2017				Enero 2018			
semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Actividad mensual																
Presentación de proyecto de investigación	X															
Investigación bibliográfica		X	X													
Solicitud de historias clínicas				X												
Recolección de información en historias					X	X	X									
Procedimiento								X	X	X	X	X				
Registro de información en ficha								X	X	X	X	X				
Análisis de la información													X	X		
Revisión de resultados													X	X		
Elaboración del informe final															X	
Presentación de trabajo de investigación																X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Basheer S, Nagappa M, Mahadevan A. Neuropsychiatric manifestations of pediatric NMDA receptor autoimmune encephalitis, *Journal Prim Care Companion CNS Disord.* 2017 Aug 17; 63-74
2. Calderón M, Encefalitis autoinmune una entidad potencialmente tratable, *Vox paediatrica* 2017 May 1; 19-25.
3. Dalmau J, Lancaster E, Hernandez E. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10(1): 63-74.
4. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *JAMA Neurol.* 2014; 71:344-346.
5. Erazo R, Gonzales J, Quintanilla C. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Serie de 13 casos pediátricos. *Rev chil Pediatr.* Apr 2016; 87(6): 487-493.
6. Gordon-L, et al., Comparative results in children and adults with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (anti-NMDA) *J Child Neurol* 2017; 32: 930 - 935
7. Kim S, Et Al. Screening autoimmune anti neuronal antibodies in pediatric patient, *J Epilepsy Res.* 2014 31 de dic. 4 (2): 55-61
8. Mohammad SS, et al. movement disorder in childrens with encephalitis autoinmune, *Mov Disord.* 2014 Oct; 29 (12): 1539-42
9. Pluto C, Utility of Neurodiagnostic Studies in the Diagnosis of Autoimmune *Rev Pediatric Neurology* Vol 55, pág37-45
10. Salvucci A, et al., Encephalitis autoinmune pediatric, *Pediatr Neurol.* 2014 May; 50 (5): 507 – 10
11. Suthar R, et al., Childhood anti NMDA receptor encephalitis *Indian J Pediatr.* 2016 Jul; 83(7):628-33.
12. Wright S, et al. Enfermedad neurológica mediada por anticuerpos receptores de N-metil-D-aspartato: Resultados de un estudio de vigilancia basado en el Reino Unido en niños. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 521 – 6
13. Xu C, et al., Encefalitis del receptor anti-N-metil-D-aspartato: Reporte de un caso *Chin J Neurol.* 2010; 43: 781

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Problema general	Objetivo general	Hipótesis general	Metodología
¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2016 al 2017?	Determinar las características clínicas y el diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el mes de enero del 2016 a diciembre 2017.	El trabajo no requiere hipótesis porque es descriptivo.	El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de cohorte transversal y la recolección de datos será retro prospectiva de las características clínicas epidemiológicas y diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica.
Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específica	Metodología
¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas que orientan la sospecha de encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?	Identificar las características clínicas y epidemiológicas que orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.	El trabajo no requiere hipótesis porque es descriptivo.	El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de cohorte transversal y la recolección de datos será retro prospectiva de las características clínicas epidemiológicas de la encefalitis autoinmune pediátrica.
¿Cómo se establece la información acerca del diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?	Establecer la información acerca del diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.	El trabajo no requiere hipótesis porque es descriptivo.	El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de cohorte transversal y la recolección de datos será retro prospectiva del diagnóstico de las características de la encefalitis autoinmune pediátrica.

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos		
Fecha:		
Nombre y apellidos (Solo iniciales) :		
Edad :		
Sexo: (M) (F)		
Procedencia:		
Datos clínicos		
Manifestaciones psiquiátricas		
Cambios de humor	Tristeza Labilidad Irritabilidad	(Si) (No) (Si) (No) (Si) (No)
Alucinaciones	Visuales Auditivas	(Si) (No) (Si) (No)
Agitación psicomotriz		(Si) (No)
Convulsiones		(Si) (No)
Movimientos involuntarios		(Si) (No)
Disautonomías		(Si) (No)
Fiebre		(Si) (No)
Taquicardia/ bradicardia		(Si) (No)
Hipotensión		(Si) (No)
Hipoventilación		(Si) (No)
Nivel de conciencia:		()
Hiperalerta		()
Alerta		()
Somnolencia		()
Sopor		()
Coma		()
Resultados de anticuerpos en LCR/ suero		
Anti NMDA	(positivo)	(negativo)
Otros anticuerpos	(positivo)	(negativo)

Anexo 3: Consentimiento informado

Consentimiento informado

1. Señor padre/ madre del menor, se invita a la participación de su hijo(a) del proyecto de investigación CARACTERÍSTICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y DIAGNÓSTICO DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2016-2017.
2. El presente proyecto de investigación, tiene la finalidad de describir las características, clínicas, epidemiológicas y diagnóstico de la encefalitis autoinmune pediátrica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
3. Los datos brindados por usted serán llenados en una ficha de recolección de datos, manteniéndose en reserva la identidad de su menor hijo ya que en el informe final no consigna datos de identidad personal.
4. No existe riesgo alguno para su hijo(a) que participa en el presente estudio.

Yo..... con
DNI.....como representante Padre/Madre del
menor.....

Declaro haber leído y comprendido el objeto de la investigación.

Así mismo el médico Wilgen Aníbal Maldonado Maydana con CMP: 46223,
me explicó acerca del presente trabajo de investigación.

Padre/Madre:.....

Fecha_____