

Resolución Directoral

Callao, 22 de Diciembre de 2022

VISTOS:

El Informe N° 846 - 2022-OEPE-HNDAC/UE emitido por la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico; el Informe N° 205-2022-DAC-C-OADI emitido por la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación el Memorando N° 09-2022-HNDAC-EMATERGT emitido por el Coordinador General del Comité de Gestión de Guías - EMATERGT; y el Informe N°798-2022-HNDAC-OAJ, emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, el numeral VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud y modificatorias, señala que es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, al respecto, cabe indicar que el literal f) del artículo 4° del Reglamento de Organización y Funciones de la Entidad, señala que es función de este hospital, mejorar continuamente la calidad, productividad, eficiencia, eficacia de la atención a la salud, estableciendo las normas y los parámetros necesarios, así como generando una cultura organizacional con valores y actitudes hacia la satisfacción de las necesidades y expectativas del paciente y su entorno familiar;

Que, de lo manifestado se, tiene que este recinto hospitalario, debe desarrollar las acciones necesarias que conlleven a que los usuarios reciban atención médica bajo estándares de calidad;

Que, además con la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA de fecha 05 de julio del 2021, se resuelve aprobar el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", cuya finalidad es fortalecer el rol de Rectoría Sectorial del Ministerio de Salud, ordenando la producción normativa de la función de regulación que cumple como Autoridad Nacional de Salud (ANS) a través de sus Direcciones u Oficinas Generales, Órganos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos; cuyo Objetivo General consiste en establecer las disposiciones relacionadas con las etapas de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los documentos normativos, que expide el Ministerio de Salud, en el marco de sus funciones rectoras;

Que, con la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud. Además, el ámbito de aplicación de la citada norma técnica, se circunscribe entre otros a las Direcciones Regionales de Salud, las Gerencias Regionales de



Salud o las que hagan sus veces, y por los establecimientos de salud a su cargo, así como otros prestadores de servicios de salud públicos;

Que, asimismo, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, el Ministerio de Salud aprobó el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención de salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad, a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regional y/o locales;

Que, por otro lado, el artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo establece que "los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo para dar inicio a sus actividades deben contar con un reglamento interno y otros documentos de gestión (...). Además, deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso";

Que, en atención a los proyectos presentados por el Departamento de Enfermería, cabe precisar que el numeral 61.2° del artículo 61° de la Ley N° 27444 – Ley del Procedimiento Administrativo General, establece que toda Entidad es competente para realizar las tareas materiales internas necesarias para el eficiente cumplimiento de su misión y objetivos, así como para la distribución de las atribuciones que se encuentran comprendidas dentro de sus competencias;

Que, en tal sentido, por medio del Informe N° 846 - 2022-OEPE-HNDAC/UO de fecha 01 de diciembre del presente año, la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico comunicó que la Guía Práctica Clínica del Departamento de Medicina: Encefalitis Autoinmune en Pacientes Pediátricos en el HNDAC, si cuenta con el sistema adecuado y se ajusta según el modelo de estructura de Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01, aprobada con Resolución Ministerial N°302-2015/MINSA "Norma Técnica de Salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud"; y además sugiere la aprobación de la actual versión y que en futuras actualizaciones de la guía se realizaran las modificaciones necesarias que permitan el cumplimiento de los actuales criterios de elaboración según NORMA TECNICA DE SALUD para la elaboración y uso de GPC del MINSA que se encuentra actualmente vigente;

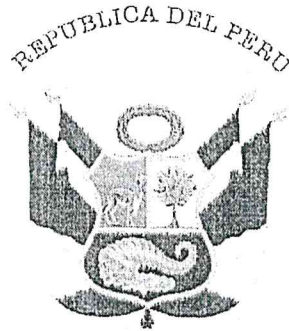
Que, por otra parte con el Memorando N° 09-2022-HNDAC-EMATERGT de fecha 19 de octubre del presente año, el Coordinador General del Comité de Gestión de Guías - EMATERGT se dirige a la Dirección Adjunta de Gestión Clínica con el asunto Opinión en respuesta a MEMO -326-2022-DM-HNDAC, en la cual indicó que la Guía SI cuenta con información y las diferentes secciones contemplados para la versión usuario final según el "MODELO DE ESTRUCTURA DE GUIA TECNICA: GUIA DE PRACTICA CLINICA" de la N°117-MINSA/DGSP-V.01 NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA ELABORACION Y USO DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA DEL MINISTERIO DE SALUD. Por lo que sugirió la aprobación de la actual versión por la oficina o dirección correspondiente – la cual consta de 50 folios - y que para futuras actualizaciones de la presente guía se realizan las modificaciones necesarias que permitan el cumplimiento de los actuales criterios de elaboración según NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA ELABORACION Y USO DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA DEL MINISTERIO DE SALUD que actualmente se encuentra vigente;

Que, la Oficina de Asesoría Jurídica con el Informe N°798-2022-HNDAC-OAJ, emite opinión jurídico - legal favorable respecto a la propuesta de la Guía de Práctica Clínica Para La Atención De Encefalitis Autoinmune En Pacientes Pediátricos del Departamento de Medicina - Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, el cual tiene por finalidad de elaborar esta guía de práctica clínica estandarizando criterios para la adecuada atención, tratamiento y control de casos de Encefalitis Autoinmune (EA) en pacientes pediátricos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) y cuyo objetivo es uniformizar criterios para la evaluación inicial, diagnóstico y manejo del paciente pediátrico con EA que acuden al HNDAC, siendo esta guía de aplicación en el área de Pediatría, tanto en el área de emergencia, como en hospitalización pediátrica. Asimismo, en consultorio externo de Neuropediatría del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión;

Que, teniendo en cuenta que los actos de administración interna se orientan a la eficacia y eficiencia de los servicios y a los fines permanentes de las entidades, estos son emitidos por el órgano competente siendo su objeto física y jurídicamente posible, conforme se desprende del numeral 7.1 del artículo 7° del Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, en ese sentido resulta necesario emitir el acto resolutivo de aprobación de la Guía de Práctica Clínica Para La Atención De Encefalitis Autoinmune En



22 DIC 2022
Wilfredo Freddy Pacheco Salas.
FEEDBACK



Resolución Directoral

Callao, 22 de diciembre de 2022

Pacientes Pediátricos del Departamento de Medicina - Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, GPC-DM, Edición N° 001, la cual consta de cincuenta (50) folios;

En uso de las facultades y atribuciones conferidas a la Directora General en el literal j) del artículo 8° del "Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión", aprobado mediante Ordenanza Regional N° 000006;

Con las visaciones de la Oficina Ejecutiva de Administración, la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico y la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad a lo dispuesto; el Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, Decreto Supremo que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General; y la Ordenanza Regional N° 000006, Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- APROBAR el documento técnico, Guía de Práctica Clínica Para La Atención De Encefalitis Autoinmune En Pacientes Pediátricos del Departamento de Medicina - Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, GPC-DM, Edición N° 001, la cual consta de cincuenta (50) folios y que en documento se adjunta, el cual forma parte integrante de la presente Resolución.


Artículo 2.- NOTIFICAR la presente Resolución al Departamento de Medicina y a las instancias administrativas correspondientes, para su ejecución, cumplimiento y los fines pertinentes.

Artículo 3.- PUBLICAR la presente Resolución en el Portal Institucional (www.hndac.gob.pe) de nuestro Hospital, en cumplimiento de la Ley N° 27806, Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública y sus modificatorias.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrion"
Dra. PATRICIA GUTIÉRREZ MONTÓYA
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23539 RNE. 18605




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 1 de 50



GUÍA TÉCNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA ATENCION DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN
PACIENTES PEDIATRICOS
HOSPITAL NACIONAL "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

Elaborado por:	DM-SC	MC. LEIDI VILCHEZ FERNÁNDEZ MC. CHRISTIAN E. JIMÉNEZ LEÓN
Revisado por:	DM OAJ OEPE	DR. JOSE MARIA HERRERA VARGAS ABOG. VICTOR RENATO REYES LUQUE DRA. NORA REYES PUMA
Aprobado por:	DG	Dra. PATRICIA GIOCONDA GUTIÉRREZ MONTOYA
Resolución Directoral N.º 431-2022		Fecha: 22 DIC 2022




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 2 de 50

ÍNDICE




ÍNDICE	2
I. FINALIDAD	2
II. OBJETIVO	4
III. AMBITO DE APLICACIÓN	4
IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	4
4.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE - 10:	4
V. CONSIDERACIONES GENERALES	4
5.1 DEFINICIONES Y SIGLAS	4
5.2 ETIOLOGÍA	7
5.3 FISIOPATOLOGÍA	8
5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	9
5.5 ECOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	9
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	11
6.1 CUADRO CLÍNICO	11
6.2 DIAGNÓSTICO	14
6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	14
6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
6.3 EXÁMENES AUXILIARES	17
6.3.1 DE PATOLOGIA CLINICA	17
6.3.2 DE IMAGENES	20
6.3.3 DE EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS	21
6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA ..	22
6.4.1 Medidas generales, específicas y preventivas	22
6.4.2 Terapéutica	23
6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento y su manejo	29
6.4.4 Consenso internacional de Recomendaciones	31
¡Error! Marcador no definido.	
6.4.5 Criterios de alta	36
6.4.6 Pronóstico	36
6.5 COMPLICACIONES	38
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	38



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”	Edición N.º 001
		Página 3 de 50

6.7. FLUXOGRAMA/ALGORITMO	39
VII. ANEXOS	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 4 de 50

I. FINALIDAD

La finalidad de elaborar esta guía de práctica clínica es estandarizar criterios para la adecuada atención, tratamiento y control de casos de Encefalitis Autoinmune (EA) en pacientes pediátricos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC).

II. OBJETIVO

Uniformizar criterios para la evaluación inicial, diagnóstico y manejo del paciente pediátrico con EA que acuden al HNDAC.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía se aplica en el área de Pediatría, tanto en el área de emergencia, como en hospitalización pediátrica. Asimismo, en consultorio externo de Neuropediatría del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE - 10:

A continuación, se detalla el código CIE que abarca la EA.

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
CERTIFICADO que el presente es copia fiel del original
22 DIC 2022
Wilfredo Emilio Ojeda Salas
FEDATARIO



G04.0	Encefalitis y encefalomiелitis aguda diseminada (EMDA)
G04.8	Otras encefalitis, miелitis y encefalomiелitis
G04.9	Encefalitis, miелitis y encefalomiелitis, no especificadas
G05.3	Encefalitis y encefalomiелitis en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
G13.1	Otras atroфias sistémicas con afectación primaria del sistema nervioso central en enfermedades neoplásicas: encefalopatía límbica paraneoplásica


V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES Y SIGLAS

En el 2012, el Consorcio internacional de Encefalitis¹ estandarizó la definición de encefalitis como: la inflamación del parénquima cerebral asociada con disfunción neurológica. Asimismo, el consorcio definió los criterios para encefalitis que se representan en la tabla 2:



Tabla 2. CRITERIOS DE ENCEFALITIS

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 5 de 50

<p>Criterio mayor (obligatorio):</p> <p>Pacientes que acuden a atención médica con estado mental alterado (definido como disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambio de personalidad) que dura ≥ 24 h sin que se identifique una causa alternativa.</p>
<p>Criterios menores (se requieren 2 para una posible encefalitis; se requieren ≥ 3 para una encefalitis probable o confirmada):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre > 38 °C cuantificada al menos dentro de las 72 horas antes o desde el inicio de los síntomas. - Convulsiones generalizadas o focales no totalmente atribuibles a un trastorno convulsivo preexistente. - Nueva aparición de hallazgos neurológicos focales. - Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), considerado ≥ 5 células/mm³. - Anomalia en electroencefalograma (EEG) que es consistente con encefalitis y no atribuible a otra causa. - Anomalia en el parénquima cerebral sugestiva de encefalitis que sea nueva comparada con estudios previos o que sea de naturaleza aguda.

La EA es un término genérico para un espectro emergente de trastornos neuropsiquiátricos inmunomediados, que a menudo están asociados con anticuerpos (Ac) contra la superficie celular neuronal, proteínas sinápticas o intracelulares.² A continuación, en la tabla 3 se detallan los diferentes Ac implicados en la EA.

Tabla 3. ANTICUERPOS Y SÍNDROMES ENCEFALÍTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES^{3, 4}


ANTICUERPOS
NMDAR

SÍNDROMES

Encefalitis con trastorno del movimiento, convulsiones, síntomas psiquiátricos, reducción de la producción verbal/ mutismo, regresión del desarrollo (en niños más pequeños), disfunción del sueño (principalmente insomnio), e inestabilidad autonómica.

Encefalitis límbica (y extra límbica), síndrome del hombre rígido (SMS) / encefalomielititis progresiva con rigidez y mioclonías (PERM)



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 6 de 50

<p>LGI1</p> <p>CASPR2</p> <p>LGI1 and CASPR2 (double positive)</p> <p>GlyR</p> <p> </p> <p>γ-aminobutyric acid-A receptor (GABAAR)</p> <p>γ-aminobutyric acid-B receptor (GABABR)</p> <p>Onconeural antigens (Hu and others)</p> <p>GQ1b</p> <p>mGluR1</p> <p>mGluR5</p> <p> </p> <p>Basal ganglia (dopamine receptor 2 [DR2])</p> <p> </p> <p>MOG</p>	<p>Principalmente encefalitis límbica</p> <p>Encefalitis principalmente difusa, encefalopatía o trastorno convulsivo</p> <p>Principalmente síndrome de Morvan o neuromiotonía</p> <p>Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonía; encefalitis; y otros síndromes del tronco encefálico.</p> <p> </p> <p>SMS/PERM</p> <p>Encefalitis con convulsiones refractarias, status epiléptico o epilepsia parcial continua.</p> <p>Encefalitis con opsoclonos, ataxia, corea y convulsiones.</p> <p>Principalmente encefalitis límbica paraneoplásica</p> <p> </p> <p>Encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff</p> <p>Cerebelitis</p> <p>Encefalitis con problemas cognitivos y psiquiátricos, convulsiones.</p> <p>Encefalitis de los ganglios basales, corea menor Sydenham, Síndrome de Tourette, síntomas psiquiátricos, trastornos del sueño, mutismo y disminución de la conciencia.</p> <p>Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), incluyendo encefalopatía, neuritis óptica o mielitis transversal (no típica de EM); encefalitis cortical con convulsiones; encefalitis del tronco cerebral; y meningoencefalitis sin desmielinización.</p>
--	---



SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADEM: encefalomielitis diseminada aguda

BOC: bandas oligoclonales


SNC: Sistema nervioso central

LCR: Líquido cefalorraquídeo

EEG: Electroencefalograma

IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 7 de 50

- IV: intravenosa
- RMN: Resonancia Magnética
- Gd+: Imagen captadora de gadolinio
- NMDAR: Receptores NMDA
- EBV: Epstein-Barr virus
- EA: encefalitis autoinmune
- NO: Neuritis Óptica
- NMO: Neuromielitis Óptica
- NMOSD: Neuromielitis Óptica Spectrum Disorder
- VZV: Varicella Zoster Virus
- VHS: virus herpes simple
- VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
- VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- VEB: virus Epstein Barr
- HTLV: Virus Linfotrópico de células T Humanas
- CMV: Citomegalovirus
- AR: Artritis Reumatoide
- MTP: Metilprednisolona
- IVIG: Inmunoglobulina intravenosa
- JCV: Virus de John Cunningham
- PML: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- CMH: complejo mayor de histocompatibilidad




5.2 ETIOLOGÍA

En la etiología de la EA existen agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos), y agentes no infecciosos (condiciones inmunomediadas, metabólicas y tóxicas).

La causa específica permanece indeterminada en más del 50% de los casos.¹

Existe abundante bibliografía del amplio espectro de anticuerpos relacionados con el desarrollo y progresión de enfermedades neurológicas, sin embargo aún es insuficiente el estudio de anticuerpos en nuestro país por las limitaciones económicas y falta de protocolos institucionales.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 8 de 50

En 2005, se identificó por primera vez la encefalitis anti-NMDAR en cuatro mujeres jóvenes con teratoma ovárico, quienes manifestaron síntomas psiquiátricos agudos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, amnesia e hipoventilación.⁵

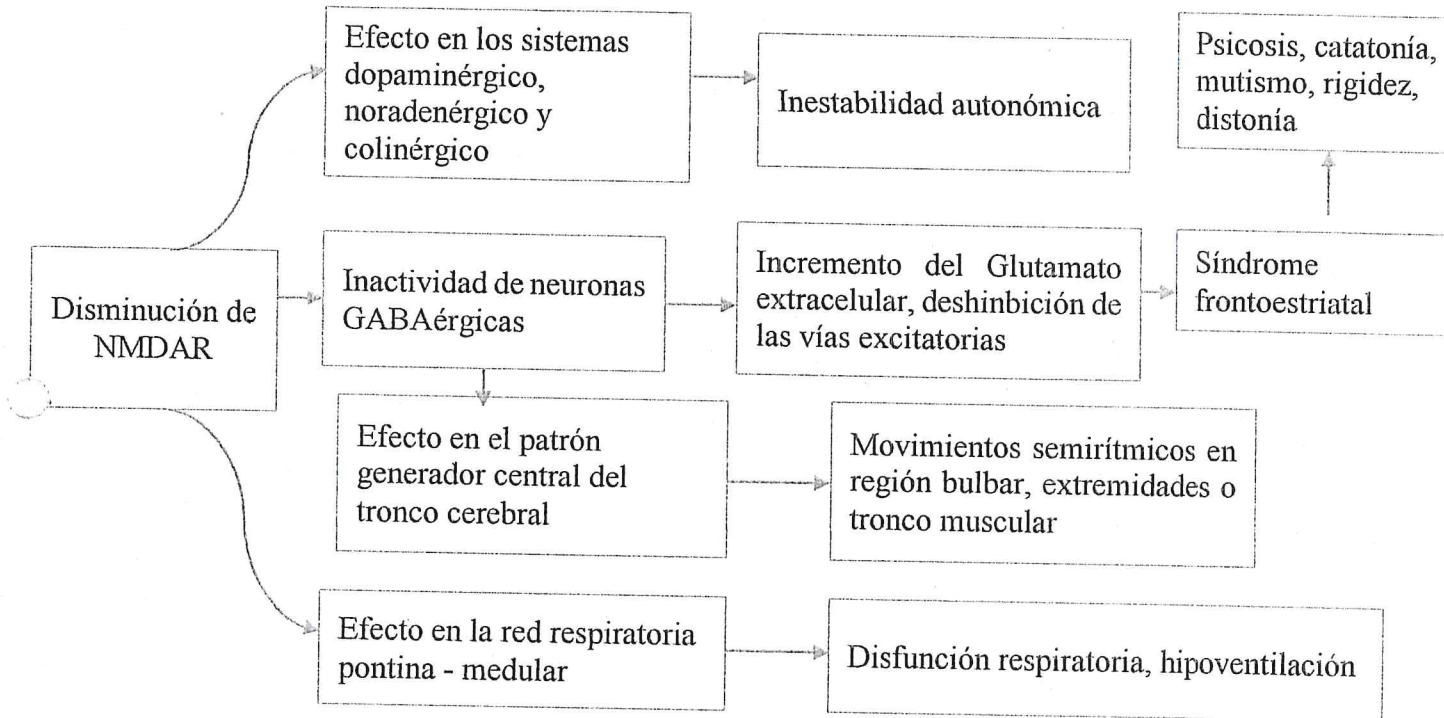
5.3 FISIOPATOLOGÍA

La EA es el resultado de una respuesta inmune dirigido al cerebro y que es desencadenada luego de una infección, neoplasia, desencadenantes genéticos o ambientales aún desconocidos. Esta reacción inmunitaria puede ser mediada por células, anticuerpos o ambas.⁶

Se postula que las características clínicas de la encefalitis anti N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) son causadas por la disminución de NMDAR mediada por anticuerpos, donde se inactiva predominantemente las neuronas GABAérgicas (que son ricas en NMDAR), lo que lleva a la desinhibición de las vías excitadoras y al aumento del glutamato extracelular. Como resultado, los pacientes desarrollan un síndrome frontoestriatal, que es característica de la encefalitis anti-NMDAR. La complejidad de los movimientos orofaciales y de las extremidades en pacientes con este trastorno probablemente se explica por la desinhibición de un generador de patrón central del tronco encefálico que, en condiciones normales, es inhibido tónicamente por el sistema GABAérgico. Debido a que la alteración genética de NR1 causa hipoventilación, un efecto directo de los anticuerpos en la red respiratoria medular-pontino (núcleo de Kölliker - Fuse) podría resultar en disfunción respiratoria. Los sistemas colinérgico y noradrenérgico probablemente explican las manifestaciones autonómicas (hipersalivación, hipertensión, hipertermia, arritmia cardíaca) que también son típicas de antagonistas de NMDAR.⁷ (Esquema 1)



Esquema 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA EA



5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia anual estimada de encefalitis en todo el mundo es de 0,07 a 12,6 casos por 100.000 habitantes.⁸

La encefalitis anti-NMDAR fue descrita por primera vez por Dalmau et al.⁹ en el año 2007, y es la más frecuente de las encefalitis en la población pediátrica.¹⁰

La incidencia de encefalitis anti-NMDA en UK y Hong Kong es de 0.9 a 2.2 por millón de habitantes.^{11, 12}

En el Perú no existen estudios acerca de la incidencia de EA, solo existen reporte de casos.^{13, 14}




5.5 ECOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

El factor ambiental: es la infección por un agente microbiano.

Se han descrito cinco mecanismos principales por los que una infección puede conducir a una enfermedad autoinmune.¹⁵

- **Mimetismo molecular:** donde el agente infeccioso puede incorporar un epítipo que es estructuralmente similar a la de un autoantígeno.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 Página 10 de 50

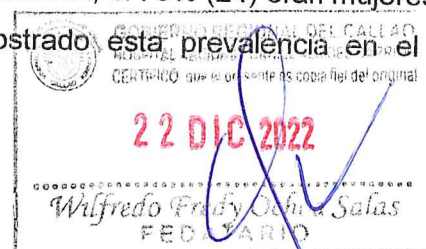
- Fenómeno conocido como "epitope spreading", donde una exagerada activación local de las células presentadoras de antígenos secundario a un estado inflamatorio puede causar un exceso de procesamiento y presentación de antígenos causando la cebación de un gran número de células T con amplias especificidades, fomentando así el desarrollo de la enfermedad autoinmune.
- Activación policlonal: mecanismo en el que una infección de células B da como resultado la proliferación de células B, una mayor producción de anticuerpos y la generación de inmunocomplejos circulantes que pueden causar daño a los propios tejidos.
- Bystander activation: describe una situación en la que la producción mejorada de citocinas induce la expansión de las células T autorreactivas cuyo número previo era insuficiente para producir una enfermedad manifiesta.
- Finalmente, los superantígenos virales y bacterianos poseen la capacidad de unirse al dominio variable de la cadena beta del receptor de células T junto con la capacidad de unirse a una amplia variedad de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase 2, lo que les permite unirse a una amplia variedad de T células, independientemente de su especificidad, e inducir una reacción autoinmune.


En una revisión sistemática llevada a cabo por la Dra. Armangue, donde se exploró los vínculos entre la autoinmunidad cerebral, el virus del herpes simple (VHS) y la encefalitis, se encontró que el VHS puede desencadenar autoinmunidad cerebral a través de un proceso de mimetismo molecular y contribuir al desarrollo de encefalitis.^{16, 17}

En un estudio se encontró además asociada a infección por el virus de Influenza A y meningitis tuberculosa.¹⁰

Recientemente, debido a la pandemia COVID-19, la EA también se ha asociado secundaria a infección por SARS-CoV-2.^{18, 19}

- Sexo: Varios estudios resaltan que es más frecuente en mujeres. En el Proyecto de Encefalitis de California (septiembre de 2007 y febrero de 2011), de los 32 casos identificados como encefalitis anti-NMDAR, el 75% (24) eran mujeres.²⁰ En otros estudios también se ha demostrado esta prevalencia en el sexo femenino.^{21, 22, 23}



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 11 de 50

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de EA son bastante amplias. Se incluyen: convulsiones, trastornos del movimiento, cambios de comportamiento y del estado de ánimo, psicosis, deterioro de la memoria / disfunción cognitiva, disfunción autonómica y alteración del nivel de conciencia.

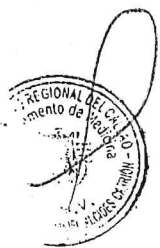
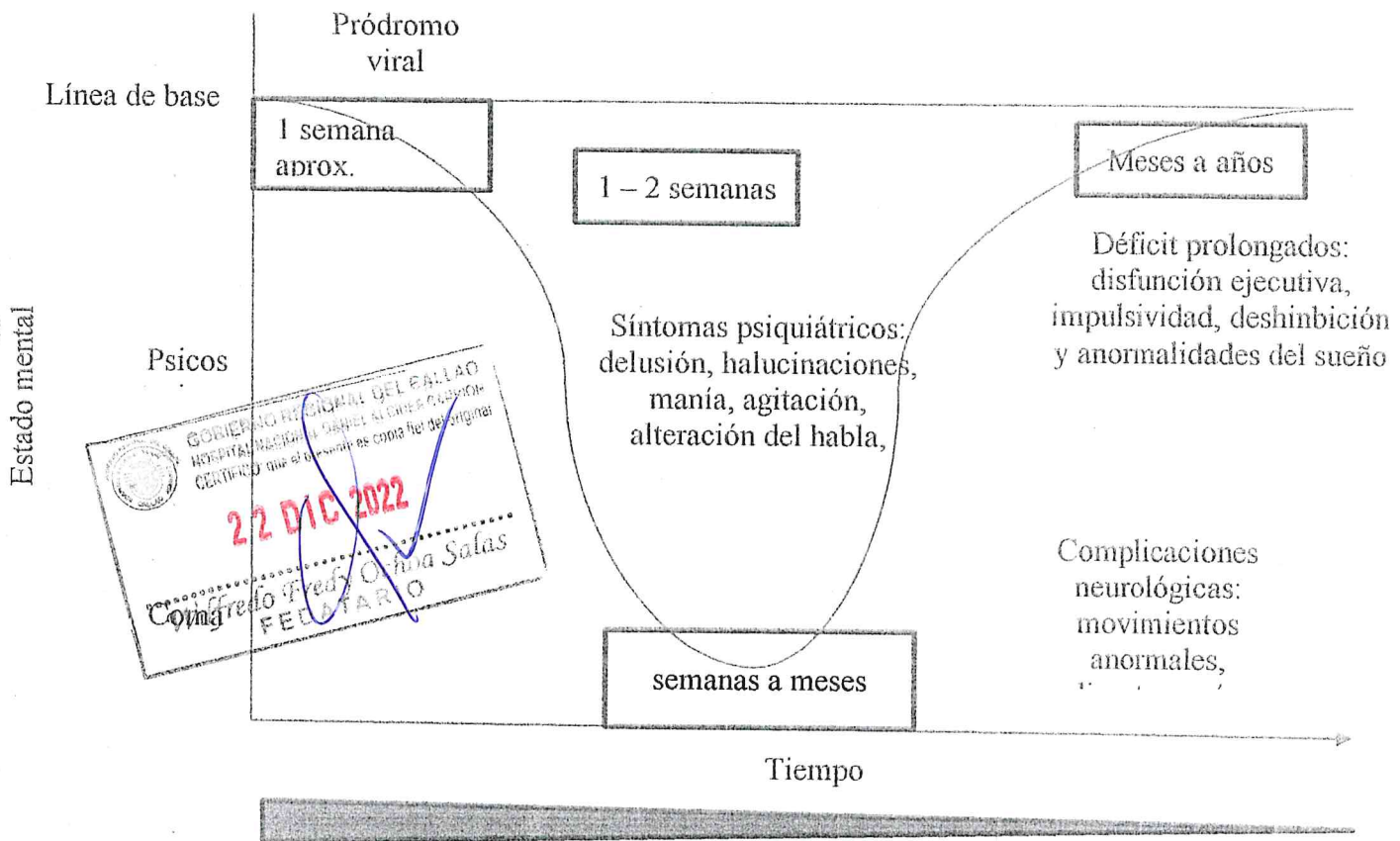
La disfunción cognitiva es frecuente, implicando varios dominios de esta, siendo más comprometido la función ejecutiva y la memoria. En ocasiones, se describen presentaciones atípicas e inusuales de deterioro cognitivo en la EA anti-NMDAR; los informes de casos ilustran la alteración de la orientación temporal con una pérdida de conciencia de la edad y también una amnesia epiléptica transitoria, caracterizada por episodios breves y repetidos de amnesia anterógrada y retrógrada.

Existe encefalitis superpuesta, un estudio reciente mostró que algunos pacientes con EA anti-NMDAR tenían un solapamiento, en términos clínicos características o hallazgos de imágenes por RMN, con neuromielitis óptica (NMO). También se reconocen síndromes con anticuerpos dual positivos, como positividad de los receptores anti-AQP4 y anti-MOG o anti-AQP4 y anti-D2, anti-GAD y anti GABA-A, entre otros. La proporción de anticuerpos anti-GABA-B con superposición parece ser mayor.²⁴ La EA Anti-NDMAR también puede superponerse con síndrome de opsoclonus.²⁵

La EA puede explicar al menos el 20% de la aparición de epilepsias de etiología desconocida en adultos.²⁶



Esquema 2. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON EA ANTI-NMDAR.²⁷



Con respecto a uno de los síntomas más frecuentes, una revisión sistemática mostró que los trastornos del movimiento suelen ser inmunomediadas, y que el reconocimiento y tratamiento oportuno son exitosos.²⁸


Los criterios diagnósticos propuestos recientemente proporcionan un marco para realizar un diagnóstico de EA.²⁹

Tabla 4. APROXIMACIÓN A SÍNDROMES CLÍNICAMENTE RECONOCIBLES³

EA anti-NMDAR

La encefalitis anti-NMDAR es la EA pediátrica más común. Los criterios diagnósticos actuales de los adultos para la encefalitis asociada al NMDAR se han probado y se aplican bien en niños. Sin embargo, los niños son más propensos a presentar síntomas neurológicos, en lugar de síntomas psiquiátricos, y pueden no



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 13 de 50

presentar la secuencia clásica de síntomas descrita en los adultos, por ejemplo, los trastornos del movimiento y la disfunción autónoma ocurren antes en los niños.

EA asociada con anticuerpos contra la MOG, incluida la ADEM

El autoanticuerpo más común asociado con la desmielinización autoinmune se dirige a MOG. Los pacientes que tienen ADEM como los niños con Ac-MOG también son menos propensos a tener bandas oligoclonales (BOC) que aquellos con EM. Sin embargo, el espectro de enfermedades cerebrales asociadas con Ac MOG en adultos y niños se ha ampliado para incluir ADEM, meningoencefalitis, encefalitis cortical con convulsiones, encefalitis de tronco encefálico que imita vasculitis.

Algunos de estos pacientes evolucionarán a fenotipos desmielinizantes más típicos, como el ADEM; por lo tanto, los Ac MOG deben considerarse en presentaciones de EA pediátrica más allá del ADEM.

Los autoanticuerpos MOG son típicamente transitorios en el ADEM monofásico, pero permanecen positivos en fenotipos recurrentes.




Encefalitis límbica

Las características clínicas, EEG y radiológicas de la encefalitis límbica son poco comunes en los niños. Los autoanticuerpos asociados con la encefalitis límbica adulta incluyen aquellos que atacan a los receptores LGI1, GAD65, alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico, gamma-aminobutírico ácido-B, Caspr2, Hu y Ma2. Con la excepción de GAD65, estos anticuerpos específicos son raros en los niños.

Encefalopatía Hashimoto

La encefalopatía Hashimoto (EH) presenta síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos acompañados de cuerpos antitiroideos, que se consideran marcadores de autoinmunidad, más que patógenos. Los pacientes pueden desarrollar convulsiones, estado mental alterado, deterioro cognitivo, psicosis, paranoia, defecto neurológico focal y desórdenes del movimiento. Más del 70% de los niños con EH tienen una RMN cerebral normal, el LCR rara vez muestra pleocitosis, y el EEG a menudo muestra ralentización generalizada o focal sin



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 14 de 50

convulsiones.

La mayoría de los niños tienen función tiroidea normal a pesar de tener anticuerpos antitiroideos. Se requiere una interpretación reflexiva porque se han identificado autoanticuerpos de tiroides séricos en niños sanos.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios diagnósticos³

Tabla 5. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PROPUESTOS PARA ENCEFALITIS AUTOINMUNE A PEDIÁTRICA POSIBLE, POSITIVA PARA ANTICUERPOS Y PROBABLE NEGATIVA PARA ANTICUERPOS				
Características categóricas de la EA	Características específicas de diagnóstico	Categorías diagnósticas		
		Posible EA	Probable EA EA Ac- negativa	Definitiva EA
1. Indicios de aparición de síntomas agudos o subagudos	Aparición de síntomas neurológicos y/o psiquiátricos \leq 3 meses en un niño previamente sano	Sí	Sí	Sí
2. Pruebas clínicas de disfunción neurológica	Hallazgos:	\geq 2 características presentes	\geq 2 características presentes	\geq 2 características presentes
	Alteración del estado mental/nivel de conciencia o EEG con ralentización o actividad epiléptica (focal o generalizada)			
	Déficits neurológicos focales			
	Dificultades cognitivas			
	Regresión aguda del desarrollo			





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC-DM-


Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"

Edición N.º 001

Página 15 de 50

	Trastorno del movimiento (excepto tics)			
	Síntomas psiquiátricos			
	Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo u otra condición previamente conocida			
3. Evidencia paraclínica de neuroinflamación	Hallazgos:	No disponible	≥ 1 característica presente	≥ 1 característica presente *
	Cambios inflamatorios del LCR (leucocitosis >5 células/mm3 y/o BOC)			
	Hallazgos en la RMN de encefalitis			
	Biopsia cerebral mostrando infiltrados inflamatorios y que excluyen otros trastornos			
4. Serología de EA	Presencia en suero y/o LCR de autoanticuerpos bien caracterizados asociados con EA	No disponible	No	Sí
5. Exclusión de otras etiologías	Exclusión razonable de causas alternativas, incluidas otras causas de inflamación del sistema nervioso central (SNC)	Sí	Sí	Sí



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 16 de 50


6.2.2 Diagnóstico Diferencial

A continuación, en la tabla 6 se detalla las enfermedades más comunes incluidas en el diagnóstico diferencial.³

Inflamación primaria del SNC	EA, incluyendo Encefalopatía de Hashimoto
	Vasculitis primaria o secundaria del SNC
	Enfermedades desmielinizantes: ADEM, EM, NMO
	Encefalitis de Rasmussen
Inflamación sistémica	Enfermedades autoinmunes: síndrome antifosfolípido, enfermedad celiaca, enfermedad de Behçet, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren
	Enfermedades autoinflamatorias: interferonopatías y linfocitosis hemofagocítica
Infecciosas	Bacteria: <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y <i>Treponema pallidum</i>
	Virus: adenovirus, enterovirus, VEB, VHS, HIV, influenza, JC virus, sarampión, rabia, VVZ y virus West Nile.
	Parásitos: malaria
Postinfecciosas o encefalopatía asociada a infecciones	Encefalitis de ganglios basales
	postmycoplasma
	Desórdenes del movimiento post encefalitis herpética (EHS)
	Desórdenes neuropsiquiátricos postestreptococco (incluyendo Corea de Sydenham)
	Encefalitis letárgica

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
CENTRO DE ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA
22 DIC 2022
Wilfredo Reyes Cobas Salas
PEDIATRA



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 17 de 50

Enfermedades con mecanismos inmunitarios bajo revisión	Síndrome epiléptico relacionado con una infección febril (FIRES)
	Encefalitis necrotizante aguda (ANE)
	Encefalopatía aguda con convulsiones bifásicas y restricción de la difusión (AESD)
	Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS)
	Síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS)
Metabólico	Enfermedades genéticas: leucodistrofias, enfermedades mitocondriales, acidurias orgánicas, enfermedad de Wilson
	Encefalopatía hepática
Neoplasias	Tumores primarios del SNC: linfoma, glioma, astrocitoma
	Metástasis: neuroblastoma y leucemia
Nutricional	Déficit de vitamina B12
Psiquiátrica	Esquizofrenia, desorden bipolar, desorden conversivo, desorden desintegrativo de la infancia, epilepsias psicogénicas
Tóxico	Drogas recreacionales: alcohol, marihuana, cannabis, cocaína, opioides y metanfetaminas
	Ingestión: etilenglicol, metanol e inhalantes
	Medicación: metronidazol, ciclosporina
Otros	Abuso infantil, negligencia

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 CERTIFICADO que el presente es copia fiel del original
22 DIC 2022
 Wilfredo Fredy Ochoa Salas
 FISCALARIO




EXÁMENES AUXILIARES

Se consideran las siguientes pruebas básicas para el diagnóstico diferencial de EA:

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA:

Líquido cefalorraquídeo (LCR)



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 18 de 50

Tiene un papel importante en el estudio y diagnóstico de las EA.

Se recomienda: medir presión de apertura, proteínas, glucosa, recuento de hemáties, recuento de leucocitos, tinción Gram y cultivo bacteriano, test de ADA, panel viral para VEB, HHV-6, VVZ, VHS, enterovirus, arbovirus, VDRL, tinta china. BOC y recuento de IgG. Si es posible además, congelar el líquido no utilizado para realizar pruebas adicionales.

El citoquímico puede ser normal, aunque típicamente se encuentra leve a moderada pleocitosis con proteínas elevadas y glucosa normal.

Pruebas respiratorias

Hisopado nasofaríngeo para virus respiratorios y PCR micoplasma



Suero

Hemograma completo, glicemia, úrea, creatinina, velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSG), proteína C reactiva (PCR), ferritina, nivel de vitamina B12 y de vitamina D, perfil TORCH (IgM e IgG), lactato sérico, hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre y autoanticuerpos de la tiroides, ELISA para VIH, Hemocultivos seriados, Serología de VEB, *Mycoplasma pneumoniae* (IgM e IgG), pruebas treponémicas específicas.


Se debe considerar los niveles de complemento sérico e inmunoglobulina si hay antecedentes personales o familiares de autoinmunidad o inmunodeficiencia.

Los pacientes con encefalitis herpética (EHS) tienen una alta tasa de exacerbaciones neurológicas tardías dentro las primeras 8 semanas de tratamiento. Y en algunos casos, la replicación viral activa se confirma en LCR. Además, una proporción significativa de casos tienen pruebas virales negativas y no mejoran con los agentes antivirales. En otros estudios, se observó que algunos pacientes con empeoramiento post-EHS mejoraron con los corticosteroides, sugiriendo que el proceso subyacente puede ser inmunomediado y la EA se descubrió cuando se detectaron autoanticuerpos neuronales en el suero y en el LCR de pacientes post-EHS.²²

Orina

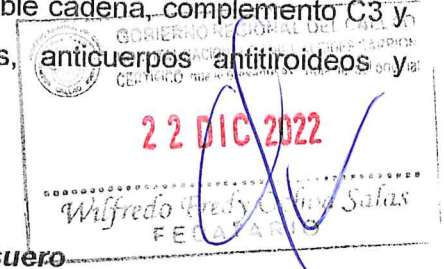
Pruebas de drogas recreativas (por ejemplo, marihuana, cocaína y opioides)



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 Página 19 de 50

Estudio de autoinmunidad

anticuerpos antinucleares (ANA), ENA, anti DNA doble cadena, complemento C3 y C4, ANCA, estudio de síndrome antifosfolípidos, anticuerpos antitiroideos y antitiroglobulina.



Estudio de anticuerpos:

- **Anti antígenos intracitoplasmáticos en suero**

Anti Hu, Anti Ma 2, Anti Ri, anti GAD65. Si el paciente tiene serología positiva para alguno de estos anticuerpos, clínica compatible con un síndrome paraneoplásico y los estudios en búsqueda de neoplasia resultan negativos, el screening previo debe repetirse en 3 a 6 meses, seguido de screening regular cada 6 meses por 4 años.

- **Anti antígenos de superficie en LCR y/o suero**


Anti NMDAR, anti Dopamina-2-R, anti GABA-BR, anti GABA-AR, anti glyR, anti m -GluR1, anti m -GluR5, anti LGI1, anti CASPR2, anti GQ1b, anti MOG

Los Ac asociados con EA son Ac-IgG. Se ha encontrado que la detección de Ac- IgA o IgM tiene un significado poco claro, ya que se han reportado Ac- IgM o IgA en el suero del 10% de los pacientes con diferentes trastornos y en una proporción similar de personas sanas.^{29, 30}

Los antígenos diana de los autoanticuerpos pueden estar compuestos por varias subunidades. Los Ac contra cada una de las subunidades pueden tener diferentes significaciones e implicaciones clínicas. Por ejemplo, el receptor NMDA es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN 2 / 3. La detección de Ac-IgG contra la subunidad GluN1 es una característica de la encefalitis anti-NMDAR. Se ha encontrado Ac contra epítomos lineales de GluN2 o GluR ε2 en muchos trastornos diferentes y su importancia clínica es incierta.

Aunque aproximadamente la mitad de todas las series de casos de EA tienen Ac-negativos, la detección de auto-Ac es una prueba diagnóstica confirmatoria.³¹ En otros estudios no se han detectado Ac en 80% de los pacientes. Sin embargo, en varios estudios se ha demostrado que aquellos pacientes con Ac seronegativos se benefician igualmente de la inmunoterapia, demostrando similitud en el mecanismo fisiopatológico que los seropositivos.³²



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”	Edición N.º 001
		Página 20 de 50

La sensibilidad de las pruebas Ac-anti-NMDAR es mayor en el LCR en comparación con el suero. El suero fue negativo para el Ac -anti-NMDAR en 14% de los pacientes con un Ac positivo en el LCR, que se explica por la frecuente síntesis intratecal de Ac en la EA anti-NMDAR.^{31, 33}

La conversión de un título alto a un título bajo y un título rápidamente decreciente en los pacientes se correlaciona con un buen resultado y tasas de recaída más bajas.³⁴

La alta titulación de auto-Ac tanto en el LCR como en el suero se correlacionó con un pobre resultado.³¹



6.3.2 DE IMÁGENES:

Resonancia magnética (RMN)

RMN cerebral con gadolinio (incluidas las secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y DWI). Se debe considerar la posibilidad de agregar RMN de la columna vertebral si existe sospecha clínica de compromiso medular.

La RMN cerebral no presenta alteraciones en el 50% de los pacientes con EA. De las alteraciones descritas se encuentra hiperintensidad de señal en T2 o FLAIR en regiones del hipocampo, cerebelo o corteza cerebral, región frontobasal e insular, ganglios basales, tronco encefálico y, con poca frecuencia, la médula espinal.⁷ Las lesiones incluso pueden semejar a una enfermedad desmielinizante, pero estas son transitorias y no hay realce a la sustancia de contraste. Existen algunos reportes donde se pensaba que se trataba de una NMO con Ac-antiacuaporina-4 negativa, pero resultó ser encefalitis anti – NMDA.³⁵


Aunque en muchos lugares no se cuenta con este estudio, la TEM cerebral con contraste ayuda a descartar otras causas estructurales como diagnóstico diferencial. Entre los hallazgos, se encuentran: realce en la región de lóbulo temporal y de los ganglios basales.

En un estudio chino investigaron las características de las RMN cerebrales de las EA anti-NMDAR al inicio de la enfermedad y su asociación clínica a 2 años. Se evaluó la asociación de la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS) a los 2 años de seguimiento, y las características de la RMN cerebral de inicio.

Se clasificaron en 4 tipos:

- Tipo 1: hallazgos normales de la RM
- Tipo 2: solo lesiones hipocampales
- Tipo 3: lesiones que no afectan al hipocampo

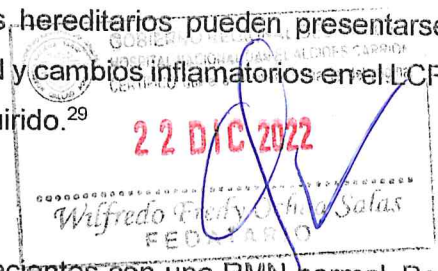


	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 21 de 50

- Tipo 4: lesiones tanto en el hipocampo como en otras áreas del cerebro.

Se encontró hallazgos normales en la RMN cerebral en 28 de los 53 pacientes estudiados. Los hallazgos anormales más frecuentes fueron las lesiones del hipocampo, y se encontró que fue el principal predictor en RMN de mal pronóstico en pacientes con encefalitis anti-NMDAR.³⁶

Algunos trastornos mitocondriales y metabólicos hereditarios pueden presentarse con anomalías simétricas o asimétricas en la RMN y cambios inflamatorios en el LCR que se asemejan a un trastorno autoinmune adquirido.²⁹



FGD – PET Scan

Es útil en la detección de anomalías, incluso en pacientes con una RMN normal. Por lo general muestra cambios hipo o hipermetabólicos a nivel temporal medial en la encefalitis límbica. Anomalías en FDG-PET en la encefalitis anti-NMDAR se encontraron en varios sitios del cerebro como lóbulos frontal, temporal y occipital, tronco encefálico, y cerebelo. Los hallazgos varían desde hipermetabolismo focal hasta hipometabolismo difuso.³¹

6.3.3 DE EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Búsqueda de neoplasia oculta


- TEM de tórax, abdomen y pelvis con contraste. Considerar realizar PET/PET TC. (En búsqueda de carcinomas pulmonares especialmente de células pequeñas, timomas, tumores ováricos, tumores testiculares, linfoma de Hodgkin, entre otros)
- Ecografía pélvica (en búsqueda de teratomas y carcinomas ováricos)
- Ecografía testicular
- Estudio de marcadores tumorales en suero (CA 19-9, CA 125, CEA, AFP, Beta hCG)

Neurofisiología

EEG estándar o prolongado: para evaluar convulsiones focales o generalizadas, descargas epilépticas y cambios en la actividad de fondo

Los hallazgos son inespecíficos, incluyendo lentitud en el trazado de fondo, ondas delta intermitentes, descargas epileptiformes. En el caso de encefalitis anti-NMDAR puede encontrarse ondas delta brush.




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 22 de 50

La monitorización con video EEG es importante para diagnosticar y tratar adecuadamente las convulsiones, mucho más ante la sospecha de estado epiléptico no convulsivo.

Pruebas neurocognitivas:

Evaluar déficits cognitivos que afectan la memoria, la atención, la resolución de problemas, el lenguaje y el procesamiento cognitivo.


 Wilfredo Freddy Ochoa Salas
 FEDATARIO


6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales, específicas y preventivas

MEDIDAS GENERALES:

- Establecer y coordinar con el personal de Pediatría las nuevas indicaciones que pudieran generarse o se enfatizará las más importantes.
- Formular un plan de trabajo mínimo para el período entre el ingreso y la evaluación mediante interconsulta, y realizará las acciones necesarias para dejar expedito y realizable su cumplimiento.
- Las indicaciones iniciales incluirán el monitoreo de la presión arterial, pulso, temperatura, frecuencia respiratoria. En pacientes con déficit neurológico moderado a severo, se monitorizará balance hídrico, electrolitos, glicemia y la oxigenación si así lo requiriera el paciente en una unidad de cuidados intensivos.
- En la primera y más cercana visita médica se establecerá el plan de trabajo mediato, que entre otros, debe cumplir con lo siguiente:
 - Realizar o completar los exámenes auxiliares para diagnóstico diferencial de EM en caso que aún no estén definidos. Este aspecto no debe dejarse para ser completado en forma ambulatoria, salvo casos excepcionales debidamente fundamentados.
 - Definir en una lista, todos los déficits neurológicos que presenta el paciente y son susceptibles de iniciar tratamiento de rehabilitación. Cursar las interconsultas correspondientes desde el primer día del paciente en el Servicio de Pediatría.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”	Edición N.º 001
		Página 23 de 50

MEDIDAS ESPECIFICAS: MANEJO TERAPÉUTICO

Dada la gravedad y la mortalidad en la EA, el reconocimiento temprano de esta patología es esencial para conseguir mejores resultados, y la inmunoterapia agresiva es la clave terapéutica.^{29, 37}

Si bien a pesar que las terapias de primera y segunda línea resultan efectivas, existen casos refractarios para los cuales se puede indicar nuevos tratamientos que incluyen los inhibidores del proteasoma y del bloqueo de IL-6.⁶

No hay diferencias del manejo entre EA en casos pediátricos y adultos. En ambos casos se plantea un manejo inicial con corticoterapia e inmunoglobulina intravenosa de forma concomitante.

6.4.2 Terapéutica

INMUNOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA



- **CORTICOTERAPIA**

Los corticosteroides se unen a los receptores de glucocorticoides intracelulares y suprimen la transcripción de múltiples genes proinflamatorios que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, enzimas, receptores y proteínas inflamatorias.³⁸ Los corticoides además tienen un papel en restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica, controlando el edema cerebral.


- **INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)**

Se administra en conjunto con los corticosteroides intravenosos en el tratamiento agudo de la EA.

La IGIV es un producto sanguíneo extraído del conjunto de plasma recolectado de más de mil donantes.

Tiene un amplio mecanismo de acción en la supresión de la respuesta autoinmune, afectando tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Aumenta la apoptosis de células B y disminuye la proliferación de células B, inhibe la activación del complemento, neutraliza citocinas, inhibe la diferenciación de células dendríticas, modula las células T reguladoras y mejora la eliminación del Ac patógeno por saturación del receptor FcRn.³⁹



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 24 de 50

Después de la introducción de la terapia de reemplazo para las inmunodeficiencias primarias en 1952, la demostración de los potentes efectos de la IGIV en la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) abrió la puerta a amplias aplicaciones clínicas de la IGIV como un fármaco inmunomodulador y antiinflamatorio.⁴⁰

Desde 1981, la IVIG se ha registrado para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias como en la polineuropatía desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis.⁴¹

El beneficio de la terapia con IGIV en enfermedades con diversa patogénesis refleja el papel de los anticuerpos circulantes en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria.³⁹

La IGIV se puede usar como monoterapia en el tratamiento de EA, pero se usa con más frecuencia después o en combinación con esteroides en dosis altas, o con PLEX, RTX u otro agente inmunoterapéutico.

Si bien la recomendación de administración de IVIG es de 2 g / kg dividido en 5 días (0.4mg/kg/día), en niños es bien tolerado la administración en el transcurso de 2 días (0.4mg/kg/día). La mayoría de los efectos adversos asociados con la IGIV son leves y transitorias. Existe riesgo de anafilaxia en pacientes con deficiencia selectiva de IgA (extremadamente rara). Podría ser útil la detección de anticuerpos IgA previa a la administración de IGIV, pero no se considera obligatorio.


En el Perú existe una Evaluación de tecnología sanitaria - rápida, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la IGIV para pacientes con EA, donde concluyen que existe beneficios clínicos de la IVIG comparada con el no uso de esta, logrando mejoría de los síntomas neurológicos, incluso la remisión. Sin embargo, no la mencionan por encima de los otros tratamientos de primera línea (corticosteroides o PLEX).⁴²

• PLASMAFÉRESIS (PLEX)

La plasmaféresis elimina eficazmente los autoanticuerpos y otras sustancias patológicas del plasma. Los corticoesteroides solos frecuentemente son insuficientes para mejorar el proceso inmunológico mediado por autoanticuerpos en la EA grave, y es necesario el efecto sinérgico de la plasmaféresis o IGIV.⁴³

Si se usa IGIV, esta debe indicarse posterior a la PLEX.²³


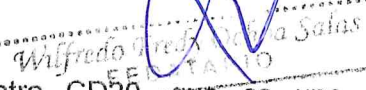


	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 25 de 50

INMUNOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento de primera línea por lo general es insuficiente y debido a la gravedad de la enfermedad y presencia de recaídas ampliamente documentadas se ha considerado una segunda línea de tratamiento.

El Rituximab (RTX) y la Ciclofosfamida son fármacos más utilizados en el tratamiento de segunda línea de la EA. Sin embargo, también tiene muchos efectos adversos. También se encuentra en este grupo la Aziatropina y el Micofenolato.



 Wilfredo...
 TALLER
 CALLAO

• RITUXIMAB (RTX)

Es un Ac monoclonal parcialmente humanizado contra CD20, que es una glicoproteína que se encuentra principalmente en la superficie de las células B, sólo se expresa en un subgrupo de células B durante el proceso de maduración celular, no se expresa en las células pluripotenciales, células pro-B o células plasmáticas.

Fue aprobado inicialmente para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, y actualmente es ampliamente utilizado para diversos trastornos autoinmunes.

Rituximab produce una depleción selectiva de linfocitos B CD20 positivos a través de tres mecanismos: lisis del linfocito B mediada por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis.⁴⁴


En un estudio retrospectivo de 161 pacientes⁴⁵, el tratamiento adicional con RTX fue asociado con mejores resultados funcionales. Este estudio incluyó EA con o sin pruebas de Ac y mostró la eficacia del RTX. Los efectos adversos fueron relacionados con la infusión e infección (neumonía), no encontraron riesgo de muerte o eventos adversos infecciosos recurrentes. Por otra parte, en un estudio pediátrico recomiendan su uso solo cuando exista significativa morbilidad, debido al evento adverso de riesgo de infecciones (7.6%).⁴⁶

El tratamiento con RTX aumenta el riesgo de reactivación de infecciones virales crónicas como la hepatitis B, por lo que se recomienda pruebas de detección serológica antes del inicio del tratamiento.

En un estudio multicéntrico retrospectivo proporcionó evidencia de clase IV, que en pacientes pediátricos con trastornos inflamatorios autoinmunes del SNC, el RTX mejoraba los resultados neurológicos con un riesgo del 7,6% de infecciones adversas.⁴⁷

El estudio GENERATE, una base de datos retrospectiva no intervencionista y prospectiva multicéntrica para pacientes con EA en Alemania, Austria y Suiza

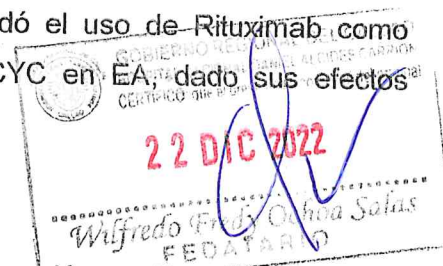


	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 26 de 50

(generate-net.de) proporcionó evidencia de clase IV, que el RTX es un tratamiento efectivo para algunos tipos de EA.²

La terapia de mantenimiento se suele considerar en la práctica clínica con el fin de maximizar la ganancia terapéutica, alcanzar el estado funcional más alto posible, así como para asegurarse de que el paciente alcance la remisión completa.⁴⁸

En el Perú, en el 2016 el equipo IETSI recomendó el uso de Rituximab como tratamiento de segunda línea por encima de la CYC en EA, dado sus efectos adversos de este último en población pediátrica.⁴⁹



• **MICOFENOLATO DE MOFETIL (MMF)⁶**

Aunque su uso es más frecuente en Europa en comparación con Estados Unidos (15 frente al 5%), no hay datos adecuados sobre su eficacia en EA.


INMUNOTERAPIA DE TERCERA LÍNEA

Está indicado en la EA refractaria, la cual se define como aquella EA en la que el tratamiento de primera y segunda línea son inefectivos.^{6, 44, 50, 51}

Tabla 7. REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS

Terapia	Dosis inicial	Dosis de seguimiento	Laboratorio	Contraindicaciones
PRIMERA LÍNEA				
Corticosteroides	Metilprednisolona (MTP) 30 mg/kg (máx. 1g) al día durante 3 a 5 días O Dexametasona (DEX) 5 mg/kg IV (máx. 200 mg) una vez	MTP 30 mg/kg/día (máx. 1g) 1 – 3 veces al mes DEX 5 mg/kg IV (máximo 200 mg) una vez al mes	Ninguna	Proceso infeccioso activo
IVIG	2 g/kg divididos en 2 días o 400mg/kg en 5 días	1-2 g/kg durante 1-2 días, una vez al mes Se recomienda que si un paciente no puede disminuir la IVIG ± esteroides a los 6	Ninguna IgA antes del inicio (opcional)	Proceso infeccioso activo



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 27 de 50


		meses del inicio, o recaee durante este tiempo, se debe agregar adicionalmente un agente modificador de la enfermedad.		
Plasmaféresis	5 intercambios durante 10 días (recomendado) Líquido de reemplazo: albúmina O plasma fresco congelado (FFP)	No establecido	calcio iónico ferritina	Inestabilidad hemodinámica, angina de pecho, pericarditis, sepsis

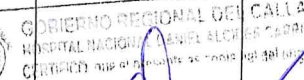

 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 CENTRO QUE ATIENDE AL PRESENTE ES COPIA DEL ORIGINAL
22 DIC 2022
 Wilfredo Freddy Ochoa Salas
 FISCALARIO

SEGUNDA LÍNEA

Rituximab	500-1000 mg (500 mg para <40 kg, 1000 mg para >40 kg) administradas dos veces separadas por 2 semanas, o 375-750 mg/m ² (máx. 1 g), administradas dos veces separadas por 2 semanas, o 375 mg/m ² (máx. 1 g) semanalmente por 4 semanas	750 mg/m ² (máximo 1000 mg) O 375 mg/m ² cada 24 semanas. Nota: se puede disminuir el intervalo en caso de recaída o repoblación de CD19 antes de 24 semanas. Si necesita más de una dosis cada 16 semanas, considerar nuevas terapias o CYC	Antes del inicio: CBC / D, ALT, AST, recuento de CD20, inmunoglobulinas, BHCG, PPD Trimestralmente: CBC / D, inmunoglobulinas, +/- recuento de CD20 a partir de 3 a 4 meses después de la infusión y antes de la siguiente infusión, BHCG	Infecciones activas, sepsis
------------------	---	---	--	-----------------------------



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 28 de 50

Ciclofosfamida	500–1,000 mg/m ² (máx. 1,500 mg) pulsos mensuales con prehidratación por hasta 6 meses	1000 mg / m ² (máx. 1500 mg) una vez al mes cada 3 a 6 meses, según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Antes de la inicio: CBC / D, ALT, AST, BUN, Cr, BHCG Durante la infusión: orina SG y sangre En el día 7-10: CBC/D	 22 DIC 2022 <i>Wilfredo Freddy Osorio Soto</i> SECRETARIO
-----------------------	---	---	---	---


TERCERA LÍNEA

Tocilizumab	12 mg/kg/dosis (<30 kg) 8 mg/kg/dosis (≥30 kg) (máx. 800 mg) administrados mensualmente durante 6 meses o más (duración de la inmunosupresión requerida)	8 mg/kg/dosis mensual de acuerdo a respuesta clínica		Alergia, infección grave, perforación gastrointestinal La tuberculosis debería tratarse primero si hay infección tuberculosa activa o latente
--------------------	---	--	--	--


TERAPIAS COMPLEMENTARIAS ORALES

Micofenolato de mofetilo	300 mg/m ² cada 12 h con titulación durante un mes hasta la dosis objetivo de 600 mg/m ² (titulación para mejorar la tolerancia gastrointestinal)	600 mg/m ² cada 12 h (máximo 1500 mg cada 12 h)	Antes del inicio: CBC / D, ALT, AST, BHCG Trimestralmente: CBC / D, ALT, AST, BHCG, nivel de ácido micofenólico	Infecciones activas
---------------------------------	---	--	--	---------------------



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 29 de 50

Azatioprina	Titulación de 0,5 a 1,0 mg/kg una vez al día después de 1 mes	2,0 a 2,5 mg/kg máx. 150 mg una vez al día	<p>Antes del inicio: CBC / D, ALT, AST, BUN, nivel y actividad de la enzima Cr TPMT</p> <p>Durante la titulación: CBC / D, ALT, AST, BUN, Cr cada 2 semanas hasta una dosis estable</p> <p>Trimestral: CBC / D, ALT, AST, BUN, Cr</p>	Infecciones activas, insuficiencia renal crónica
--------------------	---	--	---	--



 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 CERTIFICADO que el documento es copia fiel del original
 Wilfredo Freddy Ochoa Salas
 FEDATARIO

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento y su manejo:

Tabla 8. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO Y SU MANEJO ⁵²

Droga	Mecanismo de acción	Tiempo esperado para la efectividad del fármaco	Efectos secundarios
Corticosteroides	Amplias propiedades antiinflamatorias, reducen la inflamación y edema, reducen la permeabilidad de la BHE.	Horas / días	<p>Muchos efectos secundarios transitorios: hipertensión, glucosuria, efectos sobre el SNC, efectos catabólicos.</p> <p>Efectos a largo plazo: desmineralización ósea, adelgazamiento de la piel, infección, cataratas, supresión del crecimiento, hábito cushingoide, problemas metabólicos.</p>




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 30 de 50


Inmunoglobulina intravenosa	Múltiples mecanismos inmunes que involucran anticuerpos, citocinas, celular.	Horas / días	Caro, alergia, riesgo de transmisión viral.
Plasmaféresis	Filtración de plasma, elimina anticuerpos y citocinas.	Horas	Alteración hemodinámica invasiva, requiere acceso a grandes vasos, infección.
Ahorrador esteroides (azatioprina, micofenolato mofetilo)	de Inmunosupresor de células amplias. de	~ 3 meses	Disfunción hepática, mayor riesgo de infección, mayor riesgo de cáncer (pequeño), caro (MMF).
Rituximab	Agotador de células B, efectos secundarios sobre las células T.	1-4 semanas	Los efectos secundarios de la infusión son comunes pero no graves, ~ 1:40 posibilidades de infección grave, costoso.
Ciclofosfamida	Inmunosupresor de células amplias.	Días	Cistitis, toxicidad renal, infección, cáncer, infertilidad.
Tocilizumab	Bloqueo de la transducción de señales mediada por IL-6. Induciendo la diferenciación y proliferación de células B, manteniendo vivas las células plasmáticas, induciendo la diferenciación de células T colaboradores y produciendo otras citocinas, como IL-17		Reacciones a la infusión, infección, neutropenia, hipertensión Meningoencefalitis, trombocitopenia, enzimas hepáticas y niveles de lípidos elevados. Deterioro cognitivo y leucoencefalopatía



 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"
 CERTIFICADO DE FIRMADO
22 DIC 2022
 Wilfredo Ochoa Salas
 FEDATARIO



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001


 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 22 DIC 2022
 Wifredo F. ...
 FED. ...

estimular las células T
citotóxicas.

El uso de inmunoterapias de segunda línea está comúnmente asociado con un mejor resultado y una menor tasa de recaídas. Sobretudo, aquellos con mayor gravedad o que no responden a la inmunoterapia de primera línea.

Aún no existen ensayos aleatorios controlados sobre el tratamiento de la EA, y los datos se basan principalmente en estudios retrospectivos. Debido a la posible alta morbilidad en la fase aguda, el manejo de la EA es aún un desafío. El tratamiento sintomático, además de la inmunoterapia debe acompañarse especialmente para tratar disturbios del sueño, agitación psicomotriz, problemas psiquiátricos, convulsiones y trastornos del movimiento.

6.4.4 CONSENSO INTERNACIONAL DE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE EA ANTI-NMDAR


En el 2021 un panel de 27 expertos de nivel mundial desarrollaron un consenso internacional de Recomendaciones para el tratamiento de EA anti NMDAR pediátrico ²³, las cuales se describen a continuación: Tabla 9

Tabla 9. CONSENSO INTERNACIONAL DE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE EA ANTI-NMDAR

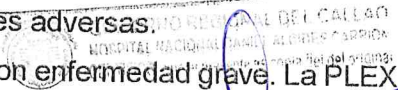
Inmunoterapia de primera línea en el primer evento de EA anti NMDAR pediátrico

- La inmunoterapia de primera línea debe ofrecerse a todos los niños con EA anti NMDAR, a menos que ya hayan regresado a su estado basal en el momento del diagnóstico (es decir, diagnóstico tardío o rápida mejoría y remisión).
 - Si se sospecha EA anti NMDAR, la inmunoterapia debe iniciarse de inmediato, incluso antes de que estén disponibles los resultados de los Ac, siempre y cuando se hayan excluido diagnósticos alternativos (es decir, encefalitis infecciosa).
- Los corticosteroides IV deben ser la primera inmunoterapia utilizada (es decir, MTP). Si los corticosteroides IV no están disponibles o están contraindicados, se deben usar corticosteroides orales (prednisona, DEX).



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 32 de 50


- La prednisona oral, los pulsos de DEX orales o los pulsos de MTP se pueden administrar como una reducción progresiva después de un curso inicial de MTP, según la gravedad, la respuesta al tratamiento y las reacciones adversas.
- La PLEX debe considerarse seriamente en pacientes con enfermedad grave. La PLEX debe preceder a la IGIV si es que se usan ambas.
- La IGIV debe ser parte de las opciones de inmunoterapia de primera línea para todos los niños, especialmente en la enfermedad grave, y puede administrarse con corticosteroides ante la sospecha diagnóstica.
- En un niño que solo ha recibido una inmunoterapia de primera línea y que tiene una enfermedad grave o no mejora después de 1 semana de haber iniciado los corticosteroides, se debe considerar otra inmunoterapia de primera línea (es decir, corticosteroides + PLEX o corticosteroides + IGIV).
- En pacientes que no mejoran aproximadamente 2 semanas después del inicio de 2 o más terapias de primera línea, se prefiere la terapia de segunda línea sobre otras terapias de primera línea.
- La inmunoterapia de primera línea prolongada se puede ofrecer hasta por 3 a 12 meses, según la gravedad y la mejoría. Inmunoterapia de primera línea prolongada: corticosteroides (prednisona oral, MTP mensual y pulsos de DEX oral) y/o 3-4 IGIV semanales (independientemente del inicio de la segunda línea).


22 DIC 2022
 Wilfredo Freddy Ojeda

Inmunoterapia de segunda línea en el primer evento de EA anti NMDAR pediátrico


- Se debe ofrecer inmunoterapia de segunda línea a los pacientes con enfermedad grave. Rituximab (RTX) es generalmente la terapia de segunda línea de elección. Se puede considerar la ciclofosfamida (CYC) si el RTX está contraindicado o no está disponible.
- Se puede usar otra terapia de segunda línea (es decir, CYC, si se usó RTX primero, o viceversa) en cualquier paciente con enfermedad grave que no mejore adecuadamente 1 a 3 meses después del inicio de la primera inmunoterapia de segunda línea.
- La escalada a tocilizumab IV debe considerarse solo en los pacientes más refractarios que no mejoran adecuadamente después de aproximadamente 1 a 3 meses de tratamiento con RTX y/o CYC.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”	Edición N.º 001
		Página 33 de 50

Mantenimiento (> 6 meses) de inmunosupresión con micofenolato mofetilo (MMF) o redosificación de RTX después del primer evento de EA anti NMDAR pediátrico

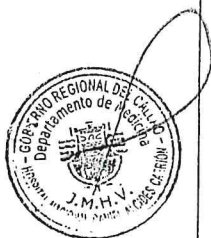
- En general, no suele ser necesaria la supresión inmunitaria de mantenimiento más allá de los 6 meses.
- La inmunosupresión de mantenimiento (> 6 meses) se puede considerar en cualquier paciente que no mejore adecuadamente a pesar de la terapia convencional de segunda línea o de escalada.
- La redosificación de RTX (cuando se produce la repoblación de CD19) y MMF son tratamientos apropiados si se requiere supresión inmunitaria de mantenimiento (>6 meses).
- La terapia de primera línea prolongada (con MTP, DEX e IGIV) se puede usar como una forma alternativa de inmunoterapia de mantenimiento (> 6 meses) si RTX y MMF no están disponibles.



 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 CENTRO DE ESPECIALIDADES
 FECHA: 22 DIC 2022
 FIRMAS: [Signature]
 FECHA: [Signature]

Duración general de la inmunoterapia durante el primer evento de EA anti NMDAR pediátrico.

- En ausencia de recaída clínica, la duración general de la inmunoterapia total (incluida toda la primera línea, la segunda línea y el mantenimiento, es decir, MTP hasta completar el MMF o hasta la repoblación de células B después de la RTX) depende de la gravedad del cuadro clínico, la respuesta a la inmunoterapia (tabla 10) de primera y segunda línea o escalada, y las reacciones adversas al tratamiento. Se pauta como sigue:
 - Mediana 3 meses, en los mejores respondedores (sin recaída ni reacciones adversas)
 - Mediana 9 meses, en los respondedores promedio (sin recaídas ni reacciones adversas)
 - Mediana 18 meses, en los peores respondedores (sin recaídas ni reacciones adversas).

Recaída de EA anti NMDAR pediátrica: inmunoterapia de primera y segunda línea y mantenimiento de inmunosupresión (> 6 meses)



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”	Página 34 de 50


- Se debe ofrecer inmunoterapia de primera línea a todos los niños con recaída de EA anti NMDAR, incluso si están mejorando en el momento del diagnóstico (es decir, diagnóstico tardío o rápida mejoría y remisión).
- En los pacientes que presentan recaída, debe considerarse la inmunoterapia de segunda línea y/o la inmunoterapia de mantenimiento (> 6 meses) (redosificación de MMF o RTX), iniciada dentro de una media de 2 semanas después del inicio del tratamiento de primera línea (rango 1-3 semanas).
- Aunque generalmente solo se usa un tratamiento de segunda línea, se puede usar otro tratamiento de segunda línea (es decir, CYC, si se usó RTX primero, o viceversa) en pacientes que no mejoran después de una recaída.
- En pacientes con recaída de EA anti NMDAR, se debe considerar la escalada a tocilizumab IV solo en los pacientes más refractarios que no logran mejorar adecuadamente después de aproximadamente 1 a 3 meses de tratamiento con RTX y/o CYC.
- La duración de la inmunosupresión de mantenimiento en pacientes con recaída debe ser de 12 a 24 meses según la gravedad del cuadro clínico, la respuesta a la inmunoterapia de primera y segunda línea, el número de recaídas y las reacciones adversas al tratamiento.
- Si se produce una recaída de EA anti NMDAR durante la inmunosupresión de mantenimiento (redosificación de RTX, MMF o tratamiento de primera línea prolongado) administrada para el primer evento, se debe administrar inmunoterapia de primera línea (es decir, MTP y/o PLEX/IGIV), seguida del tratamiento de segunda línea e inmunosupresión alternativa de mantenimiento.

Encefalitis por virus del herpes simple (EHS) seguida de EA anti NMDAR en niños

- A los pacientes con recaída de los síntomas neurológicos después de EHS se les debe administrar aciclovir de inmediato (hasta que se pueda descartar EHS con base en el cuadro clínico y PCR negativa para el VHS en el LCR), mientras se mantiene un alto índice de sospecha de una etiología autoinmune subyacente.

Los pacientes con EA anti NMDAR después de EHS deben ser tratados con inmunoterapia de manera similar a aquellos con EA anti NMDAR sin tratamiento previo.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 35 de 50

Terapias sintomáticas para EA anti NMDAR pediátrico

- La evaluación de la mejoría después de la inmunoterapia depende de la optimización de los tratamientos para el sueño, la agitación, el estado de ánimo/ conducta, la discinesia y las convulsiones.
- El uso de antipsicóticos y el manejo de los síntomas psiquiátricos deben realizarse en colaboración con un psiquiatra infantil. El uso de antipsicóticos en niños con EA anti NMDAR puede estar asociado con un empeoramiento de la discinesia o resultar en un síndrome neuroléptico maligno.
- En orden descendente de recomendación, los siguientes agentes pueden ser útiles en el manejo sintomático de la agitación: benzodiazepinas, agentes inductores del sueño (hidrato de cloral o melatonina), agentes alfa adrenérgicos (clonidina y dexmedetomidina) y antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina y quetiapina).
- En orden descendente de recomendación, los siguientes agentes pueden ser útiles en el manejo sintomático de la discinesia y la estereotipia: agentes alfa adrenérgicos (clonidina y dexmedetomidina), benzodiazepinas, antiepilépticos (valproato, carbamazepina y gabapentina), agentes anticolinérgicos e inductores del sueño (cloral hidrato o melatonina).

Búsquedas oncológicas

- Las búsquedas de tumores de teratoma de ovario y otros tumores son obligatorias en todos los niños con EA anti NMDAR, debe comenzar temprano y completarse en los primeros días o semanas después de la admisión hospitalaria. Si se encuentra un tumor, se requiere la extirpación, ya que esto puede resultar en pronta mejoría.
- Las búsquedas de tumores generalmente recomendadas incluyen lo siguiente: Ultrasonido ovárico/testicular y/o RMN del abdomen y la pelvis (en todos los pacientes) Catecolaminas urinarias y/o TEM o RMN del tórax (en pacientes < 5 años).
- La duración recomendada para las búsquedas de tumores (si no se encuentra tumor en las búsquedas iniciales) es:

En pacientes con buena recuperación:

- Mujeres prepuberales y todos los hombres: solo en el momento del diagnóstico
- Mujeres pospuberales: anualmente hasta 2 años

En todos los pacientes que no mejoran adecuadamente, o tienen recaída: anualmente hasta 5 años (o en el momento de la recaída).

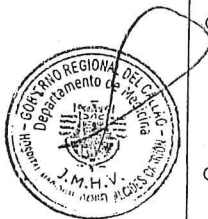
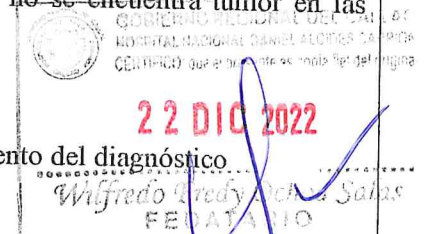



Tabla 10. DEFINICIÓN DE RESPONDEDOR A INMUNOTERAPIA (Definición de respuesta a la inmunoterapia)

Mejor respondedor	Estos pacientes, independientemente de la gravedad, mejoran rápidamente después de la inmunoterapia (en cuestión de semanas) y claramente obtienen ganancias funcionales en los primeros 2 meses después del tratamiento y, a los 3 meses, están regresando a su función normal (regresando a casa, considerando regresar a la escuela y actividades de la vida).
Respondedor promedio	Estos pacientes, independientemente de la gravedad, pueden no lograr mejoras funcionales claras en el primer mes después del comienzo del tratamiento, pero en el segundo y tercer mes comienzan a lograr mejoras funcionales claras. A los 6 meses, el paciente está en casa y es posible que aún tenga déficits, pero continúa mejorando lentamente.
Respondedor más pobre	Estos pacientes no logran mejoras sustanciales y funcionalmente útiles en los primeros 3 meses después del comienzo del tratamiento, siguen estando deteriorados y tienen necesidades de atención significativas. Estos pacientes requieren rehabilitación prolongada y atención hospitalaria, a menudo durante >3 meses.




 según su diagnóstico
Wilfredo Medin Salas
 FERTILIZANTE


6.4.5 Criterios de alta

- Cuando el paciente haya recibido tratamiento indicado según su diagnóstico.
- Cuando el paciente este hemodinámicamente estable.
- Cuando el paciente y sus familiares hayan recibido la orientación básica sobre lo ocurrido y sobre las medidas preventivas.

6.4.6 Pronóstico

Las tasas de mortalidad oscilan entre el 7% y el 18%, y la discapacidad severa ha sido reportada en hasta el 56% de los sobrevivientes.⁵³

En un estudio retrospectivo analizaron las recaídas ocurridas en 25 pacientes con EA anti-NMDAR. Se identificaron un total de 13 recaídas en 6 pacientes, con una

	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 37 de 50

media de retraso de 2 años de la primera recaída, siendo mayor el riesgo de recaída en los pacientes que no recibieron inmunoterapia en el primer episodio.⁵⁴

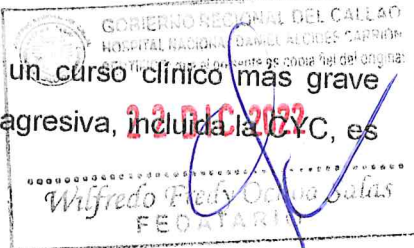
El uso de inmunoterapia en lugar de no recibirla está asociado con mejores resultados y menor tasa de recaídas, y más si esta se inicia en etapa temprana.⁵⁵

En un estudio observacional multi-institucional (2007-2012) de 577 pacientes (1 - 85 años)³³ se encontró mejoría hasta 18 meses después del inicio de los síntomas; siendo los predictores de un buen resultado, el inicio temprano de la inmunoterapia y el no ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). En este estudio encontraron riesgo de una o más recaídas en 12% a los 2 años de la presentación de los síntomas, pero estas fueron de menor severidad. La EA no es una enfermedad monofásica y las recaídas se han observado incluso después de 5-10 años.⁵⁶

La tasa de recaída varía de 10% a 20% dependiendo del tipo de Ac.⁴⁸

En otro estudio retrospectivo en 34 niños (0-18 años) con EA anti-NMDAR tratada en un hospital chino entre 2015 - 2018, concluyeron que el 83.3% fueron sensibles a la inmunoterapia de primera línea, obteniendo buenos resultados. Sin embargo, las puntuaciones de mRS más altas antes de la inmunoterapia predijeron peores resultados. También encontraron que la mayoría de los pacientes lograron estar libre de convulsiones, por lo que no recomendaron el uso prolongado de fármacos antiepilépticos (FAE).⁵⁷

La EA anti-NMDAR podría presentar recaídas con un curso clínico más grave después de muchos años. Por ello la inmunoterapia agresiva, incluida la CYC, es necesaria.⁵⁸



 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 23 DIC 2022
 Wilfredo Fredy Ochoa Galas
 FEGOTARIO

Los pacientes generalmente responden bien a la inmunoterapia, pero los síntomas psiquiátricos, como la desinhibición, la impulsividad y los trastornos del sueño, pueden persistir durante meses o años.⁵⁹

Pacientes que presentan inicialmente con NORSE puede estar en un mayor riesgo de epilepsia crónica. En la mayor serie de casos de NORSE (todas las etiologías) hasta la fecha, 37% de los pacientes desarrollaron epilepsia crónica y el 92% de los sobrevivientes permanecieron con FAE.⁶⁰

En un estudio se encontró que, a pesar de ligeras diferencias, las características clínicas de los pacientes diagnosticados de EA seronegativa fueron similares a los de los seropositivos, con resultados favorables después de iniciar agentes



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 <hr/> Página 38 de 50

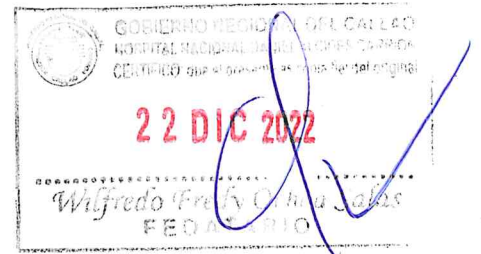
inmunomoduladores, lo que sugiere etiologías autoinmunes similares a las de los seropositivos.³²

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones son de acuerdo con el estado basal clínico que ingrese el paciente a hospitalización y el retraso en la terapéutica indicada. Así como, las complicaciones propias de los posibles eventos secundarios del tratamiento instaurado.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

- Todo paciente con diagnóstico de EA o con sospecha de esta, debe iniciar la inmunoterapia lo más pronto posible en un hospital de nivel de atención III o IV.

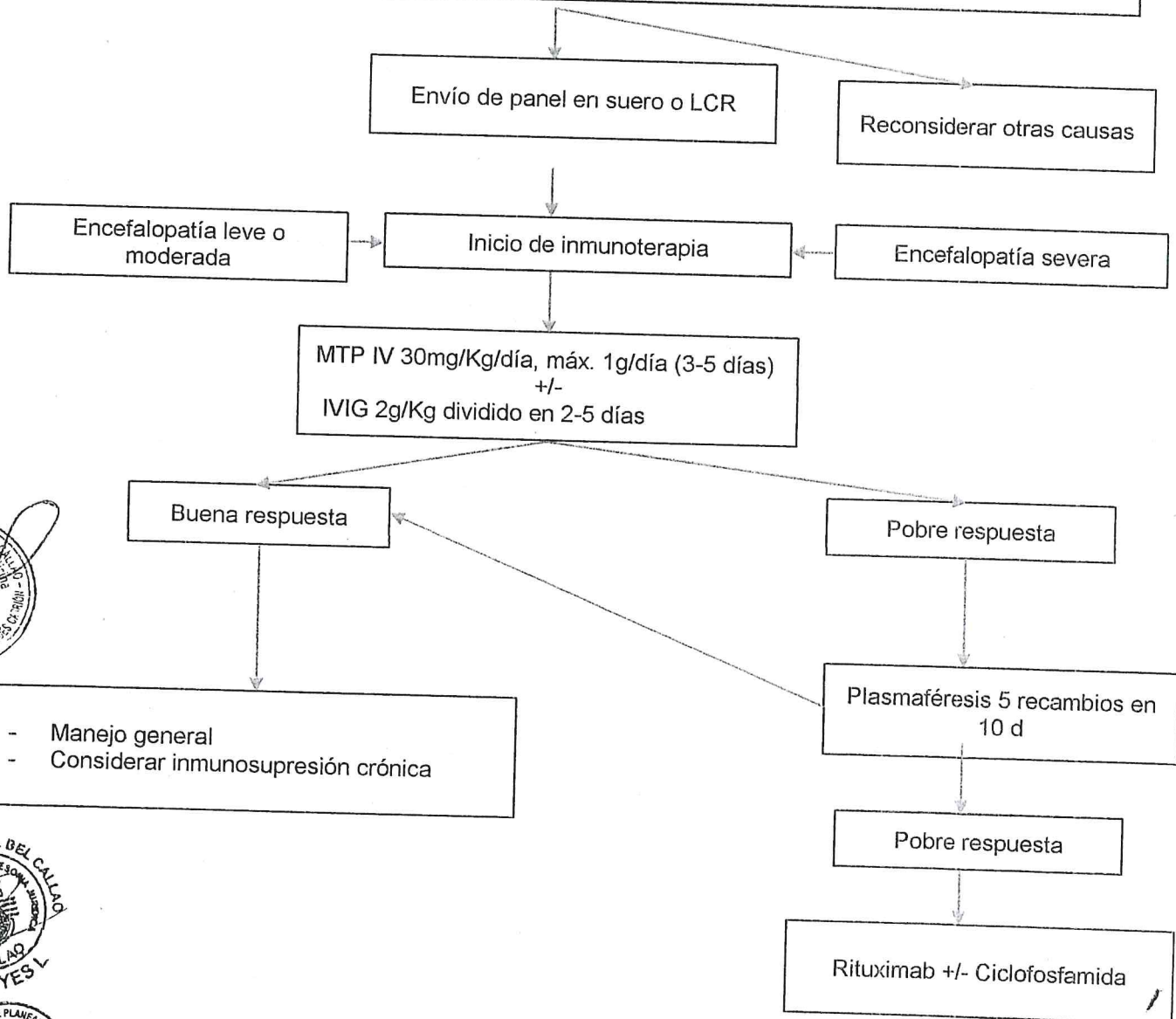



6.7 FLUXOGRAMA/ALGORITMO^{51, 61}

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO
 HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 CONTROLADO para el uso en el área del original
22 DIC 2022
Wilfredo Flores Ojeda Salas
 FEDATARIO

Cumple criterios diagnóstico de EA
 Sospecha basada en:

- Síntomas agudos o subagudos
- Evidencia de inflamación en el SNC
 - a) LCR: pleocitosis, BOC
 - b) RMN o neuropatología
- Estudios auxiliares (EEG sugestivo)
- Exclusión de otras causas: infección, trauma, tóxicos, neoplasia



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 40 de 50

VII. ANEXOS

ANEXO 1: Lista de auto – anticuerpos neuronales ⁵⁴

A- Anticuerpos contra antígenos intracelulares (anticuerpos onconeuronales clásicos):

- 1- Anti-Neuronal Nuclear Ab, Type 1 (ANNA1 or anti-Hu)
- 2- Anti-Neuronal Nuclear Ab, Type 2 (ANN2 or anti-Ri)
- 3- Anti-Neuronal Nuclear Ab, Type 3 (ANNA3)
- 4- Anti-Glial Nuclear Ab, Type 1 (AGNA1)
- 5- Purkinje Cell Cytoplasmic Ab Type 1 (PCA1 or anti-Yo)
- 6- Purkinje Cell Cytoplasmic Ab Type 2 (PCA2; MAP1b-IgG)
- 7- Purkinje Cell Cytoplasmic Ab Type Tr (PCATR)
- 8- Amphiphysin Ab (AMPH)
- 9- Collapsin response mediator protein 5 (CRMP-5-IgG or anti-CV2).
- 10- Anti-Ma1/Ma2 (or anti-Ta)
- 11- kelch-like protein 11 Ab (KLHL11)
- 12- Neuronal intermediate filament and internexin Ab (NIF)
- 13- Adenylate kinase 5 Ab (anti-AK5)
- 14- Glutamic acid decarboxylase 65 Ab (GAD65): No se considera un anticuerpo onconeuronal clásico y se asocia con características clínicas similares a los anticuerpos contra los antígenos de superficie.
- 15- Glial fibrillary acidic protein Ab (GFAP): anticuerpo contra astrocitos GFAP. No se considera un anticuerpo onconeuronal clásico y se asocia con características clínicas similares a los anticuerpos contra antígenos de superficie.




B- Anticuerpos contra antígenos sinápticos neuromusculares y ganglionares:

- 1- P/Q-Type Calcium Channel Ab (PQ-VGCC)
- 2- N-Type Calcium Channel Ab (N-VGCC)
- 3- Acetyl Choline Receptor (Muscle) Binding Ab (AChR-B)
- 4- Acetyl Choline Receptor (Muscle) Modulating Ab (AChR-M)
- 5- Acetyl Choline Receptor Ganglionic Neuronal Ab (ganglionic AChR)
- 6- Striational (Muscle) antibodies (STR).

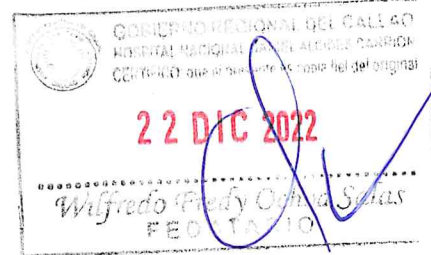
C- Anticuerpos contra antígenos de superficie:


- 1- N-Methyl D-Aspartate Receptor Ab (NMDAR)
- 2- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor Ab (AMPA)
- 3- Gamma-Amino butyric acid A Receptor Ab (GABA-A-R)
- 4- Gamma-Amino butyric acid B Receptor Ab (GABA-B-R)
- 5- Neuronal voltage-gated potassium channel Ab (VGKC)
- 6- Leucine-rich glioma inactivated Ab (LGI-1): part of the VGKC receptor complex
- 7- Contactin-associated protein-like 2 Ab (CASPR2): part of the VGKC receptor complex.
- 8- Dipeptidyl-peptidase-like protein 6 Ab (DPPX)
- 9- Metabotropic glutamate receptor 1 Ab (mGluR1) and anti-Homer-3
- 10- Metabotropic glutamate receptor 5 Ab (mGluR5)
- 11- Glycine receptor Ab.
- 12- Dopamine receptor 1 Ab (D1)
- 13- Dopamine receptor 2 Ab (D2)
- 14- IgLON5 Ab
- 15- Neurexin-3 α Ab
- 16- Aquaporin 4 water channel (Astrocyte) Ab (AQP4)
- 17- Myelin oligodendrocyte glycoprotein (Oligodendrocyte) Ab (MOG)



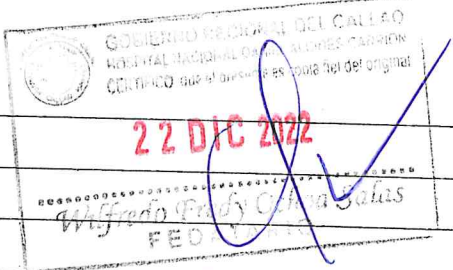
	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 41 de 50

ANEXO 2. Descripción de la Escala de Rankin modificada (MRS)		
PUNTAJE MRS		Descripción
0	Asintomático	
1	Muy leve	Síntomas y síntomas. Realiza actividades laborales y sociales
2	Leve	Incapaz de realizar todas las actividades previas. Atiende sus necesidades sin ayuda
3	Moderada	Camina sin ayuda de otra persona. Precisa ayuda para algunas tareas.
4	Moderadamente grave	Ayuda para caminar y para sus actividades básicas.
5	Grave	Encamado, incontinente. Atención constante
6	Muerte	



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 42 de 50

ANEXO 3. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS


NOMBRE DE PACIENTE	
EDAD	
GÉNERO	
Nº DNI / CE	
Nº HISTORIA CLÍNICA	
DIRECCIÓN	
DISTRITO / PROVINCIA	
PESO / SUPERFICIE CORPORAL	
DIAGNÓSTICO	
DOSIFICACIÓN	
FECHA	
FECHA DE DOSIS PREVIA	
NOMBRE DE MADRE/PADRE O APODERADO	
TELÉFONO DE CONTACTO	
FECHA DE OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	



ADMINISTRACIÓN DE PREMEDICACIÓN (30 minutos antes y en dosis única)

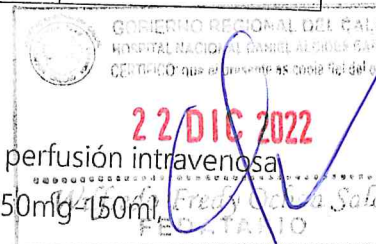
1. Paracetamol 15 mg/kg VO
2. Clorfenamina 0,1 – 0,2 mg/kg EV
3. Metilprednisolona 1 mg/kg EV + Ondansetrón 5 mg/m² EV



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC--DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 43 de 50

ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB

La solución preparada de Rituximab se debe administrar en forma de perfusión intravenosa mediante una línea específica (disuelto en SSF (relación aproximada 250mg/150ml) generalmente 500 cc).




- Monitorización de signos vitales durante la primera hora cada 30 minutos y posteriormente cada hora.
- Iniciar la infusión a una velocidad de 15 mg/hora.
- Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, incrementar la velocidad a 25 mg/hora.
- Si no se presenta ninguna reacción a la infusión, aumentar a 50 mg/hora.
- Considerar tolerancia del paciente al medicamento durante infusión.
- Se puede intensificar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 mg/hora.
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión, se reducirá temporalmente ésta o se interrumpirá. Cuando los síntomas del paciente mejoren, la perfusión puede continuar al 50% de la velocidad de infusión previa tolerada.
- Terminada la infusión, controlar signos vitales del paciente luego de 1 hora.

MONITORIZACIÓN DURANTE LA INFUSIÓN:

INTERVALO DE TIEMPO	DOSIS	VELOCIDAD DE ADMINISTRACIÓN (volumen en ml/hora)	PA	FC	FR	T°
0 a 30 minutos	15 ml/hora					
30 minutos a 1 hora	25 ml/hora					
> 1 hora	50 ml/hora					
> 2 horas	50 ml/hora					
> 3 horas	50 ml/hora					



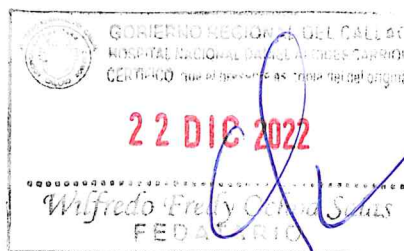
	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica	Edición N.º 001
	Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Página 44 de 50


> 4 horas	50 ml/hora					
> 5 horas	50 ml/hora					
> 6 horas	50 ml/hora					
> 7 horas	50 ml/hora					
1 h post infusión	-					

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB

- Si se produce una reacción de hipersensibilidad o relacionada a la infusión leve a moderada: reducir la velocidad de administración o detener la infusión.
- Si la reacción se desvanece, reiniciar la infusión a los 30 minutos en un 50% de la velocidad anterior.
- En caso de presentar reacciones graves, suspender medicación, tratar al paciente y mantener hospitalizado para observación.

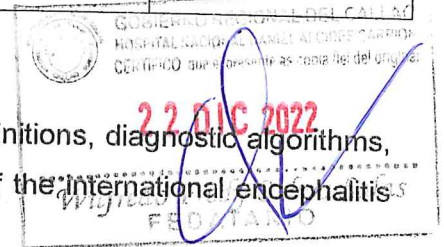
Reacción leve	Hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas.
Reacción moderada	Hipotensión o hipertensión, dolor en zona torácica, fiebre, urticaria.
Reacción grave	Disnea, broncoespasmo, estridor, shock.




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 45 de 50

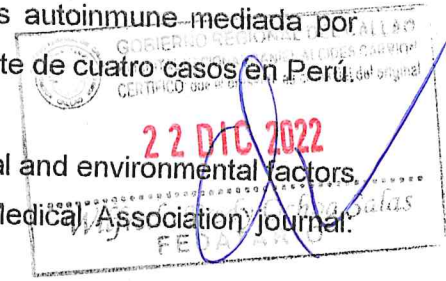
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 2013; 57:1114–1128.
2. Franziska S. Thaler, Luise Zimmermann, Stefan Kammermeier, et al. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8.
3. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7.
4. Bien CG, Bien CI. Autoimmune encephalitis in children and adolescents Neurological Research and Practice (2020) 2:4.
5. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, and Dalmau J, "Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma," Annals of Neurology, vol. 58, no. 4, pp. 594–604, 2005.
6. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. Curr Treat Options in Rheum (2018) 4:14–28 DOI 10.1007/s40674-018-0089-z.
7. Dalmau et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011; 10(1): 63–74.
8. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown: a systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. Neurology 2010; 75:924–932.
9. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61:25-36.
10. Goenka A, Jain V, Nariai H, Spiro A, Steinschneider M. Extended Clinical Spectrum of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis in Children: A Case Series. Pediatr Neurol. 2017; 72:51-55.
11. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. Arch Dis Child 2015; 100: 521–526.




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 46 de 50

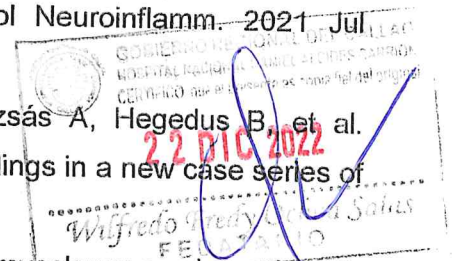
12. Ho AC-C, Chan SH-S, Chan E, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: incidence and experience in Hong Kong. *Brain Dev* 2018;40: 473–479.
13. Vences MA, Saquisela V, Barreto E, Zuñiga M. Encefalitis anti NMDAR: Reporte de caso con seguimiento a largo plazo. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020; 83(2):110-115.
14. Palomino-Lescano H, Segura-Chávez D, Quispe-Orozco D, Castro-Suarez S, De la Cruz W, Zapata-Luyo W, Delgado-Ríos J, Cam J, AlvaradoMorales M, Paredes-Carcasi L, Cornejo-Herrera I, Meza-Vega M. Encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: reporte de cuatro casos en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2019;36(1):138-44.
15. Shoenfeld Y et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases - 2008. *The Israel Medical Association Journal.* IMAJ. 10. 8-12.
16. Alasdair Bamford, Belinda H. A. Crowe, Yael Hacoheh, Jean-Pierre Lin, Antonia Clarke, Gareth Tudor-Williams, Vanessa Sancho-Shimizu, Angela Vincent, Ming Lim, Sunil P. Pullaperuma, Pediatric Herpes Simplex Virus Encephalitis Complicated by N-Methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 4, Issue 2, June 2015, Pages e17–e21.
17. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al., "Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity," *Annals of Neurology*, vol. 75, no. 2, pp. 317–323, 2014.
18. Conto-Palomino NM, Cabrera-Bueno ML, Vargas-Ponce KG, Rondón-Abuhadba EA, AtamariAnahui N. Encefalitis asociada a COVID-19 en una niña de 13 años: reporte de caso. *Medwave* 2020;20(7):e7984.
19. Valencia Sanchez C, Theel E, Binnicker M, Toledano M, McKeon A. Autoimmune Encephalitis After SARS-CoV-2 Infection: Case Frequency, Findings, and Outcomes. *Neurology.* 2021 Dec 7;97(23): e2262-e2268.
20. M. S. Gable, H. Sheriff, J. Dalmau, D. H. Tilley, and C. A. Glaser, "The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, no. 7, pp. 899–904, 2012.
21. De Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Schreurs MWJ, Sillevs Smitt PAE, Hintzen RQ, Neuteboom RF, Titulaer MJ; CHANCE Study Group. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Feb 11;7(3): e682.






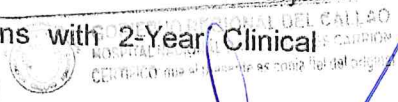
	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 Página 47 de 50

22. Hermetter C, Fazekas F and Hochmeister S (2018) Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front. Neurol.* 9:706.
23. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hachohen Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul; 22;8(5): e1052.
24. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegeudus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013; 81:1500-6.
25. Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, Horvath J. Opsoclonusmyoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Arch Neurol.* 2010; 67:118-21.
26. Dubey, D., Alqallaf, A., Hays, R., Freeman, M., Chen, K., Ding, K., ... Vernino, S. (2017). Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA Neurology*, 74(4), 397.
27. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet Neurology.* 2019 Nov;18(11):1045-1057.
28. Panzer J and Dalmau J. "Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease," *Current Opinion in Neurology*, vol. 24, no. 4, pp. 346–353, 2011. 20
29. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15:391–404.
30. Dahm L, Ott C, Steiner J, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014; 76: 82–94.
31. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016; 6:45–50.
32. Lee S et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Seronegative Pediatric Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* 2021;17(2):300-306.
33. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:156-65.




	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001 Página 48 de 50

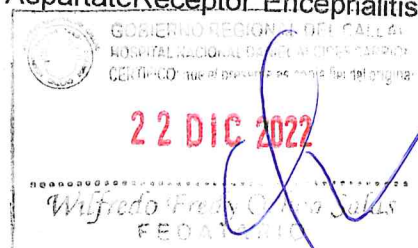
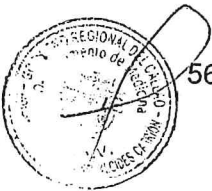
34. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titers at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13:167-77.
35. Kruer MC, Koch TK, Bourdette DN, et al. NMDA receptor encephalitis mimicking seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010; 74:1473-75.
36. Zhang T, Duan Y, Ye J, et al. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(5):824-829.
37. Suthar R, Saini AG, Sankhyan N, Sahu JK, Singhi P. Childhood Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(7):628-633.
38. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 245-254.
39. Maddur MS, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous polyclonal immunoglobulin in autoimmune diseases: clinical indications and mechanisms of action. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies*. 2009; 6:5-11.
40. Späth P, Schneider C, Gunten SV. Clinical Use and Therapeutic Potential of IVIG/SCIG, Plasma-Derived IgA or IgM, and Other Alternative Immunoglobulin Preparations. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (2017) 65:215-231.
41. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012; 367: 2015-2025.
42. Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina humana para pacientes con encefalitis autoinmune. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 21-2020.
43. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev* 2016; 38: 613-622.
44. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11: 1756285617722347.
45. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016; 86: 1683-1691.
46. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014; 83:142-150.



 22 JUL 2022
 Wilfredo Fredy Cruz Solís
 Wilfredo Prize Lecture 2005



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 49 de 50

47. Russell C. Dale, Fabienne Brilot, Lisa V. Duffy, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014;83:142-150.
48. Sahoo B, Jain MK, Mishra R, Patnaik S. Dilemmas, and challenges in treating seronegative autoimmune encephalitis in Indian children. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22:875 8.
49. IETSI-Essalud. Eficacia y seguridad de Rituximab para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con encefalitis autoinmune que no responden al tratamiento de primera línea (inmunoglobulina, pulsos corticoides y plasmaféresis). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N! 071-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.
50. Yang JW and Liu XY (2021) Immunotherapy for Refractory Autoimmune Encephalitis. *Front. Immunol.* 12:790962.
51. García-Beristáin JC, Barragán-Pérez E, ChoperenaRodríguez R, Reyes-Cruz G. Encefalitis autoinmune en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(4):274-279.
52. Dale et al.: Therapeutic decision making in system in children. *JICNA* 2016 16:112.
53. Singh T, Fugate JE and Rabinstein A. The spectrum of acute encephalitis: Causes, management, and predictors of outcome. *Neurology* 2015;84:359-366.
54. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:996.
55. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15:1391-419.
56. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology.* 2016; 87:759-65.
57. Zhang M, Li W, Zhou S, Zhou Y, Yang H, Yu L, Wang J, Wang Y and Zhang L (2019) Clinical Features, Treatment, and Outcomes Among Chinese Children With Anti-methyl-D-aspartate Receptor (Anti-NMDAR) Encephalitis. *Front. Neurol.* 10:596.
58. Nakajima, H., Unoda, K., & Hara, M. (2019). Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset. *eNeurologicalSci*, 16, 100199.
59. Meixensberger et al. (2020) Anti-N-Methyl-D-AspartateReceptor Encephalitis: A 10 Year Follow-Up. *Front. Psychiatry* 11:245.



	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	GPC-DM-
	Encefalitis Autoinmune Pediátrica Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"	Edición N.º 001
		Página 50 de 50

60. Abboud H, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and longterm management J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;92:897-907. doi:10.1136/jnnp-2020-325302.
61. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Childhood. Pediatric Neurology 60 (2016) 13-23.

