



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“ENCEFALITIS AUTOINMUNE: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y
EPIDEMIOLOGICA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS 2014 – 2022”**

"AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
CHARACTERIZATION AT EDGARDO REBAGLIATI MARTINS NATIONAL
HOSPITAL 2014 - 2022"

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

AUTOR

MIGUEL ANGEL VENCES MIJAHUANCA

ASESOR

ELLIOT MELVYN BARRETO ACEVEDO

LIMA - PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	01
II. Objetivos	02
III. Materiales y Métodos	02
IV. Referencias Bibliográficas	12
V. Presupuesto y cronograma	13
VI. Anexos	15

RESUMEN

Introducción: La encefalitis autoinmune es una enfermedad que incluye a distintos síndromes clínicos cuya etiología está asociada a anticuerpos contra estructuras neuronales tales como proteínas intracelulares o antígenos de superficie y es considerada dentro del grupo de encefalitis como una de las más frecuentes por algunas series internacionales. En Latinoamérica existe escasa posibilidad de realización de la prueba por lo que es difícil determinar la verdadera frecuencia de esta enfermedad en esta parte del mundo. A nivel nacional existen escasa literatura publicada, la experiencia en el manejo de encefalitis autoinmune en nuestra sede hospitalaria hace que sea importante realizar una caracterización clínica y epidemiológica en esta enfermedad.

Objetivo: Realizar una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con encefalitis autoinmune en un hospital de referencia nacional.

Diseño de investigación: Observacional cohorte retrospectiva.

Población: Pacientes mayores de 14 años con encefalitis autoinmune probable o confirmada.

Métodos: Se procesarán los datos en el programa STATA v17. La asociación se realizará con pruebas de hipótesis según la naturaleza de las variables independientes. El nivel de confianza será de 95% y el de significancia estadística de 0,05.

PALABRAS CLAVE: *Encefalitis; Anticuerpos Antinucleares; América Latina.*

I. INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune es una enfermedad descrita por primera vez por Joseph Dalmau en el año 2007 e incluye a distintos síndromes clínicos cuya etiología está asociada a anticuerpos contra estructuras neuronales tales como proteínas intracelulares o antígenos de superficie (1) y es considerada dentro del grupo de encefalitis como una de las más frecuentes por algunas series internacionales (2).

Debido a la variabilidad clínica de presentación, el patrón temporal subagudo y la baja tasa de sospecha clínica al ingreso, es un reto su diagnóstico por lo que se han diseñado criterios diagnósticos de probabilidad con el objetivo de no diferir el tratamiento oportuno en estos pacientes (3).

El esquema terapéutico es determinado en base a recomendación de expertos, la mayoría concuerda en un primer ciclo de tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. Si no hay respuesta clínica o es limitada se considera terapia de segunda línea con ciclofosfamida o rituximab (4). También se ha planteado luego del tratamiento inicial continuar con una terapia de mantenimiento con micofenolato, prednisona, azatioprina o ciclos de inmunoglobulina de manera temporal con el objetivo de evitar las recaídas (5).

Respecto al seguimiento de los pacientes con encefalitis autoinmune, se ha reportado que la mayoría alcanza una relativa independencia funcional con el tratamiento oportuno por lo que es importante su valoración (6). Además es necesario evaluar los resultados cognitivos a largo plazo, siendo la evaluación Cognitiva de Montreal un instrumento de utilidad para el control ambulatorio de los pacientes con esta patología (7).

La falta o imposibilidad de contar con la prueba de anticuerpos en los centros médicos de la mayoría de países en Latinoamérica hace difícil la labor diagnóstica del neurólogo y además dificulta conocer la verdadera frecuencia de esta enfermedad en esta parte del mundo (8). A la fecha existen escasos reportes a nivel nacional y nuestro centro hospitalario cuenta con una experiencia importante en el manejo de estos pacientes (9-11). El objetivo principal del presente estudio es realizar una adecuada caracterización clínica y demográfica de los pacientes con encefalitis autoinmune en un centro hospitalario de referencia nacional.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con encefalitis autoinmune en un hospital de referencia nacional.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de pacientes con encefalitis autoinmune en un hospital de referencia nacional.
- Describir las características demográficas de pacientes con encefalitis autoinmune en un hospital de referencia nacional.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se realizará en un centro hospitalario de referencia del tercer nivel de atención de la seguridad social del país.

B. POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune probable o confirmada, con edad superior a los 14 años que hayan sido evaluados en los servicios de hospitalización o en consultorio en el Hospital Rebagliati Martins en los años del 2014 al 2022.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSIÓN

- a. Paciente con edad mayor a 14 años.
- b. Diagnóstico de encefalitis autoinmune probable:
 - Debe cumplir todos:
 1. Perfil clínico inferior a 3 meses, con cuatro de seis síntomas:
 - a) Trastorno cognitivo o de conducta.
 - b) Trastorno de lenguaje
 - c) Crisis epiléptica
 - d) Movimiento anormales, disquinesia o posturas anormales
 - e) Alteración del nivel de alerta
 - f) Disautonomía o alteración de ventilación de causa central
 2. Al menos uno de los hallazgos:

- a) Alteración en el EEG: enlentecimiento, desorganización, actividad epileptica, patrón cepillo delta
 - b) LCR con pleocitosis o banda oligoclonal
 - 3. Exclusión de otros diagnósticos diferenciales
- c. Diagnóstico de encefalitis autoinmune confirmada:
- Debe cumplir todos:
- 1. cuadro clínico inferior a tres meses, con algunos de los siguientes:
 - a) Trastorno cognitivo o de conducta.
 - b) Trastorno de lenguaje
 - c) Crisis epiléptica
 - d) Movimiento anormales, disquinesia o posturas anormales
 - e) Alteración del nivel de alerta
 - f) Disautonomía o alteración de ventilación de causa central
 - 2. Exclusión de otros diagnósticos diferenciales
 - 3. Positividad de Anticuerpo antineural (LCR o Sérico)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Historias clínicas con datos no completos o que no se ubiquen en el sistema de gestión electrónico hospitalario.

C. MUESTRA:

Debido a la poca frecuencia de esta patología, nuestra unidad de análisis será paciente con diagnóstico de encefalitis autoinmune con criterios de probabilidad o confirmación que ingrese al área de hospitalización o sea atendido en consulta externa durante los años 2014 al 2022, y que cumpla los criterios de selección. Se ha planificado realizar una selección de tipo no probabilístico, se seleccionara a toda la población de pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune en el periodo de estudio.

D. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

variable	definición	tipo de variable según su naturaleza	escala de medición	categoría y valores
sexo	Características fenotípicas de un genotipo XX o XY. descrito como masculino y femenino	cualitativa	nominal dicotómica	0=mujer 1= varón
edad	Cantidad de años transcurridos entre la fecha actual y la fecha de nacimiento	cuantitativa continua	Razón	años
índice de masa corporal	relación peso/ talla ²	Cuantitativa continua	razón	número
comorbilidades/ antecedentes: 1. diabetes 2. HTA 3. Enfermedad renal crónica 4. Insuficiencia cardíaca crónica 5. neumopatía 6. neoplasia 7. reumatológica 8. VIH 9. inmunodeficiencias primarias	antecedentes personales patológicos del paciente	cualitativa	nominal	No (0) Si (1)
hábitos tóxicos: 1. tabaco 2. alcohol	se refiere al antecedente de consumo de	cualitativa	nominal	No (0) Si (1)

3.drogas	sustancias (drogas) legales o ilegales				
tratamiento previo: 1. aciclovir 2. corticoides 3. otro	Consumo de medicamentos anteriores al diagnóstico.	cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1	
Anticuerpos antineurales	resultado de la prueba confirmatoria de encefalitis autoinmune	cualitativa	Nominal	Negativo: 0 ,positivo:1 no confirmado: 2	
hallazgo RM/TC/PET	hace referencia a hallazgo en neuroimagen	cualitativa	Nominal	No: 0 si: 1	
Hallazgo en EEG	Hallazgo neurofisiológico de EEG	cualitativa	Nominal	No: 0 si: 1	
clínica de ingreso: 1. crisis epilépticas 2. disautonomias 3, trastorno conductual, 4. alucinaciones. 5. cefalea 6. Trastorno del movimiento , 7. Trastorno nivel alerta 8.otro	síntomas y signos al ingreso	cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1	
tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo registrado desde el inicio de la clínica hasta la primera atención	cuantitativa, continua	razón	días	

hospitalaria.

tratamiento utilizado:	tratamiento inmunomodulador, antiepiléptico, psicofármaco	cualitativa	Nominal	No: 0 SI: 1
reacción adversa a medicamento: 1.dolor abdominal 2. hepatopatía 3. náuseas/vómitos 4. diarrea 5. hipoglicemia 6. rash 7. anafilaxia 8. prolongación QT: 9.otro	respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana	cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
evolución al mes horas del ingreso	estado en el cual el paciente se encuentra al mes desde el ingreso	cualitativa	Nominal	Buena: 1, mala: 2, muerte: 3, alta: 4
Complicaciones: 1.Falla renal aguda 2. ingreso a uci 3. muerte 4. status epiléptico 5- infección 6. otra	se refiere a cualquier problema médico que se presenta durante la hospitalización ya sea por la propia enfermedad de ingreso o no	cualitativa	nominal	No (0) Si (1)

Valoración funcional	Escala de Rankin modificada de paciente	cualitativa	ordinal	0-6
Estado cognitivo	Escala de MOCA de paciente	cualitativa	ordinal	Puntaje asignado
Escala NEOS	Escala predictora funcional de paciente	cualitativa	ordinal	Puntaje asignado
Recaída	Nuevo evento de actividad clínica de encefalitis	cualitativa	nominal	No (0) Si (1)
traqueostomía	Se refiere a la realización del procedimiento para colocar dispositivo de asistencia ventilatoria a nivel de la tráquea	cualitativa	nominal	0: no se realizó, 1: traqueostomía percutánea, y 2: traqueostomía quirúrgica.
leucocitos	células blancas al ingreso	Cuantitativa	razón	número
neutrófilos	numero de neutrófilos al ingreso	Cuantitativa	razón	número
linfocitos	linfocitos de ingreso	Cuantitativa	razón	número

Dímero D	producto de la degradación de la proteína fibrina	Cuantitativa continua	De Razón	Número
LDH	enzima hepática que interviene en el metabolismo de respuesta sistémica	Cuantitativa continua	De Razón	Número
ferritina	reactante de fase aguda que considera depósitos de hierro corporal	Cuantitativa continua	De Razón	Número
lactato	metabolito de respuesta anaerobia	Cuantitativa continua	De Razón	Número
fibrinógeno	Sustancia albuminoidea que da origen a la fibrina. se medirá al ingreso	Cuantitativa continua	De Razón	Número
Proteína C Reactiva (PCR)	Reactante de fase aguda sugerente de inflamación/ infección. se medirá al Ingreso	Cuantitativa continua	razón	número
troponina I	proteína que forma parte del complejo troponina encargada del metabolismo cardiaco	Cuantitativa continua	razón	número

AST	enzima hepática encargada de metabolismo hepático celular	Cuantitativa continua	razón	número
albúmina	molécula polimérica proteinoide con actividad osmótica	Cuantitativa continua	razón	número
tiempo de protrombina (TP)	tiempo en la que demora en formación de coagulo de ingreso	Cuantitativa	razón	segundos
tiempo parcial de tromboplastina (TTPA)	tiempo que mide la coagulación al ingreso	Cuantitativa continua	razón	segundos
Examen de LCR	Hallazgo alterado en examen de Líquido cefalo raquídeo	cualitativa	Nominal	No () Si ()
días de ventilación mecánica	número de días de ventilación mecánica	cuantitativa continua	razón	días
días de intubación	número de días desde el inicio hasta el retiro de intubación	cuantitativa continua	razón	días
días de estancia en UCI	número de días desde el ingreso hasta el egreso de uci	cuantitativa continua	De Razón	días

estado final	situación clínica final de hospitalización del paciente	cualitativa	nominal	alta (1) muerte (2)
Estancia hospitalaria	número de días desde la fecha de ingreso hasta el alta del paciente	cuantitativa	razón	días

E. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

La fuente de la que se obtendrá los casos será del registro de hospitalización y consultorio del área de informática del Hospital la cual contiene los datos de diagnóstico, número de registro y autogenerado del paciente. Se solicitará el registro del paciente con encefalitis autoinmune. Posteriormente el investigador principal verificará los criterios de selección del estudio, para luego recolectar la información respectiva de acuerdo a la ficha diseñada de resumen de los datos (Anexo N° 01). Se considerará datos demográficos, clínicos, imagenológicos, neurofisiológicos y análisis de laboratorio.

Una vez llenadas las fichas de recolección de datos con un código alfanumérico, los datos serán transferidos a una hoja de datos Excel sin identificadores para asegurar la confidencialidad. El código alfanumérico y número de registro de los pacientes solo serán de acceso por el investigador principal. Finalmente el análisis de los datos se realizará con el software STATA versión 17.0.

F. ASPECTO ÉTICO:

El presente protocolo de investigación considera que para la recolección de la información se basará en datos de la historia clínica, y por ende no se requerirá del consentimiento informado del paciente o sujeto de estudio, el autor se compromete a mantener la confidencialidad de los datos del paciente, se recogerá de forma anónima (sin identificador) para salvaguardar la privacidad del participante, además se compromete a respetar la veracidad de los datos obtenidos. Las fichas de registro de datos se codificará, el código será de tipo numérico aleatorio y serán conocidos sólo por el investigador, quien es el único que tendrá los registros del código de la ficha e identificación respectiva. Toda la información se almacenará en un lugar de acceso con clave sólo conocida por el autor, y es quien será el único responsable de guardar ésta información.

Se realizará siguiendo las declaraciones de Helsinki y el reporte de Belmont, también se cumplirán las normas de Buenas Prácticas y la Ley General de Salud, al respetar el

anonimato de los pacientes del estudio. Este protocolo de investigación debe ser aceptado previo a su ejecución por el comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

G. PLAN DE ANÁLISIS:

Los datos se vaciarán en el programa Excel. Los resultados obtenidos se presentarán en tabla de doble entrada y/o gráfico, y se reportarán los porcentajes de los datos que falten para cada variable del estudio. Para presentar a la variable cualitativa se utilizará frecuencia y/o porcentaje; así mismo, para la variable cuantitativa se usará medida de tendencia central y dispersión. Esto dependerá según la distribución respectiva de los datos.

Se utilizará el test de la Chi-cuadrado para la comparación de datos cualitativos, se usará el test exacto de Fisher para tablas 2x2. Para comparar datos cuantitativos entre dos grupos se usará t-Student para datos independientes y la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, esto dependerá de la distribución de datos respectiva.

La comparación de dato cuantitativo entre más de dos grupos, se usará como prueba paramétrica un análisis de la varianza y se usará Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica, esto dependerá de la distribución de datos respectiva.

Se usará Regresión Logística (univariante y multivariante) para estimar el efecto del factor predictor, en término de su “Odds Ratio” (OR). Se estimará dichos efectos mediante estimaciones puntuales y con Intervalos de Confianza de 95% (IC 95%).

Para la prueba de comparación estadística los niveles de confianza serán de 95% y las de significancia estadística se situarán en 0,05.

El análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico STATA versión 17.0 (Statacorp, TX, USA). El protocolo se deberá de aprobar por el comité de ética hospitalario.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 1 de diciembre de 2008;7(12):1091-8.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 de diciembre de 2010;10(12):835-44.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 1 de abril de 2016;15(4):391-404.
4. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C, Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Autoimmune encephalitis. A review. *Revista médica de Chile*. marzo de 2018;146(3):351-61.
5. Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, Ness PCV, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 de julio de 2015;29:143-7.
6. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 15 de enero de 2019;92(3):e244-52.
7. Hébert J, Day GS, Steriade C, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. septiembre de 2018;45(5):540-4.
8. González R P, Hudson A L, Basáez M E, Miranda C M. Autoimmune encephalitis induced by antibodies against GABA-A receptor. *Revista médica de Chile*. noviembre de 2016;144(11):1491-3.
9. Custodio N, Escobar-Montalvo J. Síntomas neuropsiquiátricos en encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: a propósito de dos casos. *Anales de la Facultad de Medicina*. julio de 2016;77(3):277-81.
10. Vences MA, Saquisela VV, Barreto-Acevedo E, Zuñiga MA. Encefalitis anti NMDAR: Reporte de caso con seguimiento a largo plazo Anti-NMDAR. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. abril de 2020;83(2):110-5.
11. Palomino-Lescano H, Segura-Chávez D, Quispe-Orozco D, Castro-Suarez S, Cruz WD la, Zapata-Luyo W, et al. Encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: reporte de cuatro casos en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 20 de marzo de 2019;36(1):138-44.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

FINANCIAMIENTO

La investigación será autofinanciada por el investigador principal.

Materiales	Costos (s/.)
- Asesoría Estadística	500.00
- Asesoría Metodológica	500.00
- Tablet	800.00
- Material de escritorio	200.00
- Gasto de Transporte local	1500.00
- Servicio de telefonía móvil e Internet	500.00
- Envío a revista médica indizada	1000.00
TOTAL	5000.00

CRONOGRAMA:

	2020		2021		2022	
	ENERO- JUNIO	JULIO- DICIEMBRE	ENERO- JUNIO	JULIO- DICIEMBRE	ENERO- MARZO	ABRIL- JUNIO
Planteamiento del problema	X					
Formulación de objetivos e hipótesis	X					
Recolección de Bibliografía	X					
Elaboración del Marco Teórico.	X					
Diseño del estudio	X					
Revisión final del anteproyecto		X	X	X		
Aprobación por Comité de Ética		X	X	X		
Recolección de datos				X	X	
Procesamiento y análisis de datos					X	
Redacción del informe					X	X
Presentación del Informe						X
Envío a publicación						X

VI. ANEXOS:

ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA DE RECOLECCIÓN: _____

CÓDIGO: _____

Edad:	_____	Sexo:	M - F	Peso/Talla:	_____	PROCEDENCIA:	_____
T. Enf:	_____	Prueba CONFIRMATORIA:	AC LCR ()	AC SUERO ()	CASO PROBABLE: ()		
Tx previo:	☐ Aciclovir ☐ Corticoides: ☐ otro:					_____ días _____ días _____ días	
Escala Rankin Modificada Basal: 3 meses: 6 meses: 1 año:							
SINTOMAS :			EX. CLINICO:				
PRODROMOS:			NEUROLOGICO:				
DX INICIAL:							
SEGUIMIENTO:			AP Y SISTEMAS:				
Estado cognitivo: E. MOCA : INICIAL: 3 MESES: 6 MESES: 1 AÑO: Crisis epilépticas reportadas: al alta : 3 MESES: 6 MESES: 1 AÑO: RECAIDA: NO () SI () FECHA:							
ANTECEDENTES:		Hábitos: () Fumador () OH () Drogas			Alergias: _____		
EX. LABORATORIALES:							
LCR:							
IMAGENES:			EEG:				
TAC:			PET SCAN:				
RM:							
MOTIVO DE INGRESO:							
TTO RECIBIDO EN C. EXT Y TIEMPO:			TTO INMUNOLOGICO RECIBIDO EN HOSP, MANTENIMIENTO Y TIEMPO:		☐ MTP: ☐ IG: ☐ RPT: ☐ RITUXIMAB: ☐ CICLOFOSFAMIDA: ☐ OTRO:		
FUNCIONES VITALES Y EXAMENES AL INGRESO:							
FR: _____	SO2: _____	FC: _____	PAS: _____	PAM: _____	T° : _____	LOTEP: (si) (no)	
PCR: _____	DHL: _____	Dímero D: _____	Ferritina: _____		PAFI: _____ Lact: _____		
Leuc: _____	Linf: _____	Troponina I:	AST:	ALB:	NA: K:	CR:	TP/TTP A:
TERAPIA IH ANTICRISIS EPILEPTICAS Y PSICOFARMACOS:	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐		DOSIS:	_____ _____ _____ _____ _____	TIEMPO:	_____ _____ _____ _____ _____	
RAM A TRATAMIENTO INSTAURADO:				PUNTAJE ESCALA NEOS:			

EVOLUCIÓN IH :		Días en: () Intubación () VM () UCI () Hospitalización		Evolución al mes de ingreso:	() Buena () Mala () Muerte () Alta		TRAQUEOSTOMÍA: Si () No ()
FECHA DE INGRESO:		FECHA DE EGRESO:		COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS:	AKI ()	INGRESO A UCI ()	Infección : ()