

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**“RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO COMO  
TRATAMIENTO PARA ENCEFALITIS AUTOINMUNE”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**YANARIZETH GARCÍA MORERA**

**MARÍA CRISTINA RODRÍGUEZ LAHMANN**

**TUTOR: DR HERNÁN BOLAÑOS RODRIGUEZ**

**SAN JOSÉ, JUNIO, 2021**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>Capítulo I</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Objetivos</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 Objetivo General .....	9
1.2.2 Objetivos Específicos.....	9
<b>1.4 Justificación</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Lista De Antecedentes</b> .....	<b>11</b>
1.6.1 Matriz De Antecedentes.....	14
<b>1.7 Proyecciones</b> .....	<b>28</b>
<b>Capítulo II</b> .....	<b>29</b>
<b>2.1 Marco Teórico</b> .....	<b>29</b>
2.2 Antecedentes Históricos.....	29
2.3 Antecedentes Internacionales .....	32
2.4 Antecedentes Nacionales .....	58
2.5 Generalidades Encefalitis Autoinmune .....	60
2.6 Neurofisiología Básica .....	61
2.7 Encefalitis Autoinmune Mediada Por Anticuerpos Anti-NMDAR.....	66
2.8 Mecanismo Fisiopatológico .....	67
2.9 Manifestaciones Clínicas .....	68
2.10 Diagnóstico.....	71
2.11 Diagnósticos Diferenciales.....	72
2.12. Manejo Encefalitis NMDAR.....	74
Figura 7 : Propuesta del algoritmo de tratamiento de Encefalitis Autoinmune por NMDAR .....	74
2.12.1 Recambio Plasmático Terapéutico.....	75
<b>3.1 Marco Metodológico</b> .....	<b>90</b>
3.2 Enfoque De La Investigación .....	90
3.3 Fuentes De Información .....	90
3.4 Tipo De Muestra:.....	106
3.5 Unidad De Análisis.....	107
3.6 Instrumento De Recolección Del Enfoque .....	108
3.7 Recolección De Datos .....	110
3.8 Procedimiento De Análisis De Datos.....	111
<b>Capítulo IV</b> .....	<b>112</b>

<b>4 Resultados.....</b>	<b>112</b>
<b>Capítulo V.....</b>	<b>120</b>
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>120</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>121</b>
<b>Capítulo VI .....</b>	<b>123</b>
<b>6. Referencias.....</b>	<b>123</b>

## Cuadro de abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
LEC	Líquido Extra Celular
ATP	Adenosín Trifosfato
GABA	Ácido Gamma Aminobutírico
PTT	Púrpura Trombocitopénica Trombótica
ASFA	Sociedad Americana de Aféresis
TPE	Intercambio Terapéutico De Plasma
IV	Intravenoso
TVP	Volumen Plasmático Total
TBV	Volumen De Sangre Total
VGKC	Complejo De Canal De Potasio Controlado Por Voltaje
SNC	Sistema Nervioso Central
AMPA	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
PPE	Potenciales postsinápticos excitatorios
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
NMDAR	Receptor -N-Metil-D-Aspartato.

RMG	Resonancia magnética
CSF	Fluido cerebralespinal.
TAC	Tomografía axial computarizada
IGIV	Inmunoglobulinas intravenosas
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
ANRE	Encefalitis del receptor anti-N-metil-D-Aspartato
BHE	Barrera Hematoencefálica

## Capítulo I

### 1. Introducción

La encefalitis autoinmune es una inflamación del tejido cerebral mediada por anticuerpos contra proteínas de superficie de las células del sistema nervioso, canales iónicos o receptores celulares. Los anticuerpos se unen a los epítopes extracelulares de las proteínas y causan disfunción neuronal reversible (Dalmau & Graus, 2018).

Existe una gran variedad de subtipos de encefalitis autoinmune. Sin embargo, el subtipo con mayor incidencia es la encefalitis mediada por anticuerpos anti NMDAR. Se trata de una condición recientemente descrita, y su fisiopatología aún es desconocida (Dalmau & Graus, 2018).

Está frecuentemente asociada a manifestaciones neuropsiquiátricas. Puede presentarse en personas de ambos sexos. Sin embargo, la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti-NMDAR tiene una mayor incidencia en el sexo femenino, con una relación mujer-hombre de 4:1 (Dalmau & Graus, 2018).

A pesar de la severidad del cuadro clínico, con un diagnóstico y tratamiento oportuno, el paciente tiende a hacer recuperación completa. No obstante, el diagnóstico puede ser difícil de hacer, y debe diferenciarse bien de diferentes patologías; tiende a confundirse con un brote o cuadro psicótico (Reyes, 2019).

A inicios de los años 1960, se describió por primera vez la encefalitis autoinmune, la cual se denominó como “encefalitis límbica”, y se utilizaba para referirse a un grupo de enfermedades con síntomas neuropsiquiátricos similares. Conforme ha ido evolucionando la tecnología, y se ha centrado la atención en el estudio de las encefalitis autoinmunes, el término “encefalitis límbica” ha caído en desuso (Barquero-Madrugal, 2016).

En el año 2007 se realizó la primera publicación de casos de encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti NMDAR. En esta patología se identifican anticuerpos dirigidos a la membrana y la sinapsis neuronal (Reyes, 2019).

La prevalencia de la encefalitis mediada por anticuerpos anti NMDAR no es exacta, y se cree que es mucho mayor a la cantidad de casos reportados, ya que se estima que la enfermedad pasa desapercibida y es subdiagnosticada (Reyes, 2019).

## **1.2 Planteamiento Del Problema**

La encefalitis se define como un trastorno inflamatorio severo del cerebro, en asociación con evidencia clínica de disfunción neurológica. La mayoría de los patógenos que causan encefalitis son de origen viral y sin embargo a pesar de las extensas pruebas, la etiología de la encefalitis sigue siendo desconocida en la mayoría de los pacientes.

La encefalitis autoinmune fue el descubrimiento de que varias formas no infecciosas de encefalitis están asociadas con autoanticuerpos, fue un gran avance en la atención de este grupo de pacientes que anteriormente no se podía tratar. La correlación del tipo, título de anticuerpos con el patrón y la gravedad de los síntomas fue esencial para el inicio de las inmunoterapias. La terapia de primera línea consiste en esteroides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o inmunoadsorción. (Cordula Fassbender, Reinhard Klingel , Wolfgang Köhler, 2017, pp 257)

Es el descubrimiento de trastornos asociados con anticuerpos contra la superficie celular o las proteínas sinápticas lo que ha cambiado radicalmente los conceptos sobre la autoinmunidad del sistema nervioso central. La mayoría de los nuevos antígenos de la superficie celular son proteínas y receptores implicados en la transmisión sináptica, la plasticidad y la excitabilidad neuronal, por lo que la disfunción inmunomediada de estas proteínas produce síntomas neuropsiquiátricos prominentes y rápidamente progresivos. Los principales ejemplos son los anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato. (Köhler et al, 2015, pp 203)

La eficacia del intercambio plasmático terapéutico en pacientes con encefalitis por receptores anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR), sugiere que esta terapia de primera línea, mejora rápidamente las manifestaciones clínicas en estos pacientes y su pronóstico neurológico a corto y mediano plazo. Con base en lo anterior, se considera de gran importancia realizar una revisión bibliográfica para evidenciar como la mejor opción de tratamiento al recambio plasmático terapéutico en las guías de práctica clínica.

### **1.3 Pregunta De La Investigación**

¿Es el recambio plasmático terapéutico la mejor opción en el tratamiento de primera línea en la patogenia de la encefalitis autoinmune?

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo General**

Describir la efectividad del recambio plasmático terapéutico como tratamiento de primera línea en encefalitis autoinmune.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

1. Comprender los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio en los usuarios con diagnóstico de encefalitis autoinmune.
2. Describir la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en los pacientes con encefalitis autoinmune.
3. Analizar la literatura existente sobre el tema para llegar a entender los trastornos de autoanticuerpos asociados a este tipo de encefalitis.
4. Describir los tratamientos de primera y segunda línea mayormente utilizados.
5. Investigar la bibliografía publicada para llegar a entender las patologías inmunológicas o paraneoplásicas de exclusión.

#### **1.4 Justificación**

Como futuros profesionales en las ciencias médicas de la salud, es un deber comprender la importancia de conocer las guías de práctica clínica en este tipo de patologías autoinmunes y brindar los tratamientos de avanzada de manera oportuna para mejorar el pronóstico neurológico vital en estos pacientes.

Con este fin, se realizó una revisión bibliográfica, que permitiera reflejar, mediante la presentación de evidencia científica con publicación de casos concretos y ya diagnosticados, la eficacia del recambio plasmático terapéutico como tratamiento “gold standard” de primera línea en la encefalitis autoinmune con una excepcional mejoría en la evolución clínica de estos pacientes una vez diagnosticada la enfermedad.

A continuación, se anotan dichos antecedentes utilizados.

## **1.5 Lista De Antecedentes**

- Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune. (Torres-Ballesteros et al, 2020).
- CSF studies which ultimately led to the possible diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. (Roberts Caroline et al, 2020).
- Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. ( Mark A Ellul et al, 2020)
- Apheresis in Autoimmune Encephalitis and Autoimmune Dementia.( Rosa Rössling and Harald Prüss, 2020)
- Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. (Zuliani et al, 2019).
- Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience centre. (Joyutpal Das et al, 2019).
- Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. (Huy P. Pham, Elizabeth M. Staley, Joseph Schwartz, 2019).
- Plasma exchange in neurological disease. (Chinar Osman et al, 2019)
- Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDAR Receptor Encephalitis. (Zhang et al, 2019).
- Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis and Autoimmune Encephalitis: a Comparative Study of Indication, Efficacy and Safety. (Moser et al, 2019)
- Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el período de febrero 2013 a noviembre 2018”. (José David Villegas Reyes, 2019)
- Therapeutic plasma apheresis: expertise and indications. (De Back, Neyrick, & Vrieling, 2019).
- Introduction to therapeutic plasma exchange. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019).
- Therapeutic Apheresis in neurological, nephrological and gastrointestinal diseases. (Chegini, Karvigh, Rahbar, & Rayeni, 2019)
- Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. (American Society of Apheresis, 2019).

- Plasma exchange in neurological disease. (Chinar Osman et al, 2019).
- Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. (Ron R. Neyens et al, 2018).
- Antibody-Mediated Encephalitis. (Dalmau and Graus, 2018).
- Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. (Almeida Dutra et al , 2018).
- Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d- Aspartate Receptor Encephalitis. (Neyens et al, 2018.)
- Successful treatment of anti-NMDAR receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis. A case report.(Gomes Ferreira et al, 2018).
- Use of plasma Exchange as therapeutic tool in clinical practice. (Campano-Perez, Oliviera-Fernandez, Gonzalez-Freire, & Crespo-Diz, 2018).
- Autoimmune Encephalitis. (Dutra et al, 2018).
- Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. (Dubey, y otros, 2018).
- Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. (Collao-Parra, Romero-Urra, & Delgado-Derio, 2018).
- Overview of Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Neurology: A Single-Center Experience. (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).
- N-Methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis, and Management. (Elizabeth M. Staley et al, 2018)
- Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. (Kelley, Patel, Marin, Mitsias, & Griffith, 2017)
- Autoimmune Encephalitis: An update.( Khadilkar et al, 2017).
- Diagnosis and management of acute encephalitis. (JJ Halperin, 2017.)
- Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis (Köhler W. et al, 2017)
- Historia de la transfusión sanguínea.(Manuel Marrón Peña, 2017).
- Autoimmune Encephalitis. (Newman, y otros, 2016)
- Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDAR. Reporte de caso. (Barquero-Madrigal, 2016).

- Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. (American Society of Apheresis, 2016)
- Immunoabsorption or Plasma Exchange in the Treatment of Autoimmune Encephalitis: A Pilot Study. (Heine et al, 2016).
- The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. (Lancaster, 2016).
- Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies. (Gastaldi et al, 2016)
- A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. (Francesc Graus et al, 2016).
- Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis.(W Köhler et al, 2015)
- Autoimmune encephalopathies. (Leypoldt, Armangue and Dalmau, 2015)
- Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. (Barry et al, 2015).
- Supportive care in patients with acute leukemia: historical perspectives. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015)
- Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato: presentación de un caso. (Alfonso Gutiérrez , Miguel Barboza, 2013).
- Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 92 cases. (Mine Hayriye Sorgun et al, 2013).
- Adjunct Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature. (M. Kamran Mirza et al, 2011).
- Aféresis terapéutica. (Amalia Bravo Lindoro, Doris Méndez Jacome, Margarita Medina Macías, Yadira Béjar Ramírez, Sergio Sánchez Guerrero, 2006).

### 1.6.1 Matriz De Antecedentes

Documento de consulta	Título del artículo	Autor(es)	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Pubmed	Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis.	Mark A Ellul et al.	2020	Autoimmune encephalitis	Actualización del diagnóstico y manejo.
Pubmed	Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune.	Torres-Ballesteros V, et al	2020	Encefalitis autoinmune.	Generalidades de la encefalitis autoinmune
Pubmed	CSF studies which ultimately led to the possible diagnosis of anti-NMDAR encephalitis.	Caroline Roberts et al.	2020	Encefalitis autoinmune.	Criterios diagnósticos encefalitis autoinmune
Pubmed	Apheresis in Autoimmune Encephalitis and Autoimmune Dementia.	Rosa Rössling and Harald Prüss.	2020	Aféresis en encefalitis autoinmune	Uso de Aféresis en encefalitis autoinmune.

UCR	Análisis de la epidemiología ,respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el período. Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas.	Reyes	2019	Epidemiología encefalitis autoinmune	Epidemiología encefalitis autoinmune en Costa Rica
Pubmed	NMDAR-Antibody Encephalitis	Irani, S.	2019	Encefalitis mediada por anticuerpos NMDAR	Encefalitis mediada por anticuerpos NMDAR

Pubmed	Encefalitis Autoimmune: Experiencia De Una Serie De Casos	Mariño, et al.	2019	Encefalitis autoinmune	Estudio de casos encefalitis autoinmune
Pubmed	Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects.	Huy P. Pham et al.	2019	Recambio plasmático.	Revisión de indicaciones, frecuencia y aspectos técnicos del recambio plasmático
Pubmed	Introduction to therapeutic plasma exchange.	W.F. Clark, S.S.Huang.	2019	History and the evolution of plasmapheresis.	Therapeutic plasma exchange.
Pubmed	Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-	Luigi Zuliani et al.	2019	Encefalitis autoinmune	Manejo de la encefalitis autoinmune en adultos y niños

	based practical recommendations.				
Pubmed	Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience centre.	Joyutpal Das et al.	2019	Encefalitis autoinmune	Recambio plasmático terapéutico en trastornos neurológicos.
Pubmed	Plasma exchange in neurological disease.	Chinar Osman et al.	2019.	Recambio plasmático.	Recambio plasmático en enfermedades neurológicas.

Pubmed	Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDAR Receptor Encephalitis.	Yan Zhang et al	2019.	Encefalitis Autoimmune	Recambio plasmático terapéutico en encefalitis refractaria severa por receptor Anti-NMDAR
Pubmed	Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis and Autoimmune Encephalitis: a Comparative Study of Indication, Efficacy and Safety.	Tobias Moser et al.	2019.	Encefalitis Autoimmune	Estudio comparativo de indicación, eficacia y seguridad del recambio plasmático terapéutico en encefalitis autoinmune.
Pubmed	Therapeutic plasma apheresis: expertise and indications.	De Back DZ, et al	2019	Therapeutic apheresis	Indicaciones actuales para la aféresis terapéutica

Pubmed	Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue.	Sociedad Americana de aféresis	2019	Therapeutic apheresis	Guías sobre el uso de la aféresis terapéutica
Pubmed	Therapeutic Apheresis in neurological, nephrological and gastrointestinal diseases	Chegini A, et al	2019	Therapeutic apheresis	Uso de aféresis terapéutica en enfermedades neurológicas
Pubmed	Antibody-Mediated Encephalitis.	Josep Dalmau and Francesc Graus.	2018	Encefalitis Autoinmune	Encefalitis Autoinmune mediado por anticuerpos.

Scielo	Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas	Collao-Parra JP, et al	2018	Encefalitis autoinmune	Criterios diagnósticos encefalitis autoinmune
Pubmed	Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis	Dubey D, et al	2018	Autoimmune encephalitis	Epidemiología encefalitis autoinmune
Pubmed	Autoimmune Encephalitis	Dutra LA, et al	2018	Autoimmune encephalitis	Diagnóstico y manejo encefalitis autoinmune
Pubmed	Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment.	Lívia Almeida Dutra et al.	2018.	Autoimmune encephalitis	Revisión, diagnóstico y tratamiento de encefalitis autoinmune.
Pubmed	Successful treatment of anti-NMDAR receptor encephalitis with early teratoma	Monica Gomes Ferreira et al.	2018.	Encefalitis autoinmune	Tratamiento de encefalitis anti-NMDAR con aféresis.

	removal and plasmapheresis. A case report.				
Pubmed	Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis.	Ron R. Neyens; George E. Gaskill ; Julio A. Chalela	2018	Encefalitis autoinmune	Manejo del cuidado crítico de la Encefalitis autoinmune anti NMDAR.
Scielo	Use of plasma Exchange as therapeutic tool in clinical practice.	Campano-Perez IL, et al	2018	Recambio plasmático terapéutico	Utilidad de la aféresis en la clínica
Pubmed	Overview of Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Neurology: A Single-Center Experience	Özkale M, et al	2018	Apheresis autoinmune encephalitis	Recambio terapéutico en neurología pediátrica
Pubmed	N- Methyl-D- aspartate Receptor Antibody	Elizabeth M. Staley et al	2018	Encefalitis del receptor de aspartato Anti-N-metil-D	Diagnóstico y manejo de la encefalitis del receptor de

	Encephalitis:A Concise Review of the Disorder, Diagnosis, and Management.				aspartato Anti-N-metil-D.
Pubmed	Autoimmune Encephalitis: An update.	Satish Khadilkar et al.	2017	Encefalitis Autoimmune	Actualización de la encefalitis autoinmune
Pubmed	Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis	Köhler W, et al	2017	Encefalitis autoinmune	Detección de anticuerpos contra antígenos de superficie neuronales
Pubmed	Diagnosis and management of acute encephalitis.	J.J. Halperin .	2017	Encefalitis aguda	Diagnóstico y manejo de la encefalitis aguda.
Scielo	Historia de la transfusión sanguínea.	Manuel Marrón-Peña.	2017.	Aféresis terapéutica	Historia de la aféresis.

Pubmed	Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis	Kelley, et al.	2017	Encefalitis autoinmune	Generalidades diagnósticas y de imagen de la encefalitis autoinmune
Pubmed	Immunoabsorption or Plasma Exchange in the Treatment of Autoimmune Encephalitis: A Pilot Study	Heine J, et al	2016	Apheresis autoinmune encephalitis	Recambio plasmático en el tratamiento de la encefalitis autoinmune
Scielo	Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDAR. Reporte de caso.	Alejandro Barquero Madrigal.	2016	Encefalitis Autoinmune	Presentación de un caso de encefalitis autoinmune NMDAR.
Pubmed	Autoimmune Encephalitis.	Newman MP, et al	2016	Autoimmune encephalitis	Generalidades encefalitis autoinmune

Pubmed	Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue.	Sociedad Americana de aféresis	2016	Therapeutic apheresis	Guías sobre el uso de la aféresis terapéutica
Pubmed	Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies.	Matteo Gastaldi, Anaïs Thouin, Angela Vincent.	2016	Encefalitis Autoimmune	Immunoterapias en Encefalitis Autoimmune por anticuerpos.
Pubmed	A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.	Francesc Graus et al.	2016.	Encefalitis autoimmune	Enfoque clínico en encefalitis autoimmune.

Pubmed	The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis	Lancaster et al.	2016	Autoimmune encephalitis	Diagnóstico y tratamiento de la encefalitis autoinmune
Pubmed	Autoimmune encephalopathies.	Frank Leypoldt, Thais Armangué and Josep Dalmau.	2015.	Autoimmune encephalopathies.	Autoimmune encephalopathies.
Scielo	Supportive care in patients with acute leukaemia: historical perspectives.	Cannas, G. et al	2015.	Plasmaféresis.	Historia evolutiva de la terapia de aféresis.
Pubmed	Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis.	W Köhler et al	2015	Autoimmune encephalitis.	Treatment of autoimmune encephalitis.

Pubmed	Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment.	Barry H et al.	2015	Anti-NMDAR receptor encephalitis	Revisión de presentación clínica en encefalitis Anti NMDAR.
Libro de texto	Neuroanatomía Clínica	Snell, R.	2014	Neuroanatomía	Neuroanatomía
Scielo	Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso.	Alfonso Gutiérrez, Miguel Barboza	2013	Autoinmune encefalitis.	Presentacion de un caso de encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDAR.
Pubmed	Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 92 cases.	Mine Hayriye Sorgun et al.	2013	Therapeutic plasma exchange	Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders.

Libro de texto	Neurofisiología Básica	Quintanar-Stephano, J.	2013	Neurofisiología	Neurofisiología básica
Libro de Texto	Resúmenes de Neurofisiología Humana	Torrealba Acosta, G.	2012	Neurofisiología	Neurofisiología básica
Pubmed	Adjunct Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature.	M. Kamran Mirza et al.	2011	Therapeutic Plasma Exchange .	Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis
Pubmed	Encefalitis Sinápticas Autoinmunes	Santiesteban-Velazquez, et al.	2011	Encefalitis autoinmune	Fisiopatología encefalitis autoinmunes
Scielo	Aféresis terapéutica	Amalia Bravo L, et al.	2006	Aféresis terapéutica.	Historia de la aféresis terapéutica.

## **1.7 Proyecciones**

- En el campo de la medicina, cada día se realizan nuevos descubrimientos, los cuales han llegado a revolucionar la medicina como se conoce. Este es el caso de las enfermedades autoinmunes.

Las nuevas opciones terapéuticas para la encefalitis autoinmune son innovadoras. Por ello, se considera de vital importancia determinar los beneficios del recambio plasmático terapéutico para el tratamiento de la encefalitis autoinmune, en comparación a los diferentes métodos terapéuticos más convencionales.

- Para llegar a considerar a futuro el recambio plasmático terapéutico como tratamiento convencional para la encefalitis autoinmune, deben primeramente analizarse de manera rigurosa sus indicaciones y contraindicaciones, y los escenarios en los cuales podría utilizarse como tratamiento. Deberán valorarse de igual manera los efectos adversos del procedimiento sobre el organismo a corto y largo plazo.
- Costa Rica, en la actualidad, utiliza esteroides como tratamiento de primera línea para la encefalitis autoinmune. El recambio plasmático es considerado como opción si no se obtienen los resultados deseados. De igual manera, se utiliza el recambio plasmático concomitante con esteroides sistémicos. En el caso de evidencias de mejores resultados con el uso del recambio plasmático terapéutico, tanto a corto como a mediano plazo, éste podría tener como resultado un mejor pronóstico y evolución para el paciente si se utiliza como tratamiento de primera línea.

## Capítulo II

### 2.1 Marco Teórico

### 2.2 Antecedentes Históricos

Introduction to therapeutic plasma exchange. This review article discusses the history and the evolution of plasmapheresis including its application in certain medical conditions through Evidence-Based Approach. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019).

Revisión sobre la historia y evolución de la aféresis, así como su aplicación en ciertas afecciones médicas a través del enfoque basado en la evidencia.

Historia de la transfusión sanguínea. En 1628 William Harvey descubre la circulación de la sangre, al poco tiempo Richard Lower realiza en 1666 la primera transfusión sanguínea entre animales, pero la primera transfusión sanguínea entre seres humanos la realiza el médico francés Jean-Baptiste Denys el 15 de junio de 1667, iniciándose de esta manera una nueva era en la medicina. Gracias al esfuerzo, estudio e investigación de un gran número de médicos la transfusión sanguínea es una práctica habitual en la medicina moderna. El objetivo de este trabajo es hacer una breve revisión de la historia de la transfusión sanguínea. (Manuel Marrón Peña, 2017, p234).

Este trabajo hace una breve revisión de la historia de la transfusión sanguínea en la línea del tiempo y como el esfuerzo, estudio e investigación de un gran número de médicos partícipes ha influenciado beneficiosamente de esta manera en la nueva era de la medicina, siendo la transfusión sanguínea una práctica habitual en la medicina moderna actual.

Aféresis Terapéutica. La palabra aféresis es un término derivado del griego “aphairesis” que significa “separar” o “remover”. En la actualidad los procedimientos de aféresis pueden ser utilizados con fines de obtención de componentes para transfusión o con fines terapéuticos (aféresis terapéutica). La Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) han desarrollado guías de tratamiento para la aféresis terapéutica, que son modificadas periódicamente de acuerdo con la medicina basada en evidencia.

Se han clasificado en cuatro categorías con base en la respuesta clínica y los estudios de laboratorio del paciente: Categoría I tratamiento aceptado, categoría II tratamiento con

suficientes evidencias de ser eficaz en combinación con otros tratamientos, categoría III evidencias controvertidas de su eficacia, categoría IV se desconoce su eficacia y se requiere de estudios controlados.

Para realizar un procedimiento de aféresis terapéutica es necesario tomar en cuenta: a) La historia clínica del paciente; b) Carta de consentimiento informado; c) Acceso vascular; d) Evaluar los líquidos de reemplazo y considerar que existen reacciones adversas secundarias a la vía de acceso, al procedimiento y al anticoagulante. (Bravo, Méndez, Medina, Béjar, Sánchez , 2006, pp 78-79)

Aféresis es un término derivado del griego “aphairesis” que significa “separar” o “remover”. En la actualidad los procedimientos de aféresis pueden ser utilizados con fines de obtención de componentes para transfusión o con fines terapéuticos (aféresis terapéutica). La Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) han desarrollado guías de tratamiento para la aféresis terapéutica, que son modificadas periódicamente de acuerdo con la medicina basada en evidencia. Se han clasificado en cuatro categorías con base en la respuesta clínica y los estudios de laboratorio del paciente.

Supportive care in patients with acute leukemia: historical perspective. Although most treatments for leukemia were ineffective until the middle of the 20th century, it seemed of interest to review some pertinent examples of the evolution of supportive care from its origin to its current use in this disease. Indeed, patients with leukemia often have associated life-threatening disorders such as severe anemia, bleeding or serious infections, and improvements in the management of these complications has totally transformed the outcome of the underlying disease. Modern therapy of acute leukemia began in the 1960s. The major development in the treatment of acute leukemia came from St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, with Don Pinkel introducing a four-phase treatment plan for acute lymphoblastic leukemia, which he called "total therapy"<sup>1</sup>. The principles that were applied took into account the advantage of combination chemotherapy in overcoming initial drug resistance and inhibiting acquired resistance, as well as the superiority of some drugs for inducing remissions and others for maintaining the remissions. All available antileukemic agents were incorporated into the plan, including vincristine and prednisone as induction therapy, 6-mercaptopurine and methotrexate for maintenance chemotherapy, and then radiotherapy to the central nervous system to prevent meningeal relapse. This schedule resulted in a tremendous increase in the survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia

with more than 50% becoming long-term survivors. Concomitantly to the development of more intensive chemotherapies, the need for supportive care increased. Leukemia and its treatment can cause a number of complications and side effects. Patients receive supportive care to prevent or control these problems and to improve their comfort and quality of life during the leukemia treatment. Advances in the control of infections and bleeding have been major factors in the improved outcome of leukemia therapy. Blood transfusions are an important part of hematological care: transfusions of red blood cells may be used to reduce the symptoms of anemia and platelet transfusions to reduce the risk of serious bleeding. Transfusions have long been associated with some risk to patients. Blood transfusion technology advanced rapidly during World War II, leading to national systems of blood banks. Prior to 1954, blood transfusions were performed with rubber tubes and glass bottles. Progress in technologies and materials led to significant improvements. The development of plastic phlebotomy equipment has made the procedure of plasmapheresis feasible as an alternate form of blood donation. A platelet replacement programme initiated in children with leukemia in 1958 demonstrated that platelets had an effect on hemorrhages and mortality. In this brief historical review, we examine the major advances in the history of blood transfusion and the impact of transfusions on the treatment of acute leukemia. Targeted more specifically at the young hematologist and the general educated reader, this review aims to communicate accounts of scientific and medical discovery and practice in this domain. It relies upon chronology as an organizing framework, while stressing the importance of themes. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015)

Aunque es una revisión que habla de los cuidados de apoyo a pacientes con leucemia, hace una mención muy importante de la evolución y desarrollo de la tecnología en transfusión sanguínea, así como su avance expedito durante la Segunda Guerra Mundial, que dio lugar a sistemas nacionales de bancos de sangre.

El progreso en tecnologías, materiales y el desarrollo de equipos de flebotomía plástica ha hecho posible el procedimiento de plasmaféresis como una forma alternativa de donación de sangre.

Con el objetivo de comunicar de manera histórica y cronológica, relatos de descubrimientos y prácticas científicas y médicas, así como principales avances en la historia de las transfusiones de sangre, se realizó una breve revisión, que destaca la importancia de los temas.

### **2.3 Antecedentes Internacionales**

Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune, La encefalitis autoinmune es causada por mecanismos inmunes antineuronales, su presentación clínica es heterogénea, los criterios clínicos y paraclínicos disponibles orientan el abordaje, sin embargo, el reto ocurre cuando no hay autoanticuerpos detectables en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) (Torres-Ballesteros, y otros, 2020).

El diagnóstico de la encefalitis autoinmune puede ser muy fácil cuando los anticuerpos están presentes en el suero o en el líquido cefalorraquídeo. Pero, debe tomarse en cuenta que estos no están presentes durante toda la enfermedad, y que va a depender de la fase en la que esté el paciente. Por esta razón, debe conocerse a fondo el cuadro clínico y todas sus manifestaciones, para poder realizar un diagnóstico oportuno, en caso de no tener acceso a los exámenes necesarios para buscar los anticuerpos en el suero, o cuando estos salen negativos.

Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations, Autoimmune encephalitis associated with antibodies against neuronal surface targets (NSAE) are rare but still under recognized conditions that affect adult and pediatric patients. Clinical guidelines have recently been published with the aim of providing diagnostic clues regardless of antibody status. These syndromes are potentially treatable but the choice of treatment and its timing, as well as differential diagnoses, long-term management, and clinical and paraclinical follow-up, remain major challenges. In the absence of evidence-based guidelines, management of these conditions is commonly based on single-center expertise. Taking into account different published expert recommendations in addition to the multicenter experience of the Italian Working Group on Autoimmune Encephalitis, both widely accepted and critical aspects of diagnosis, management and particularly of immunotherapy for NSAE have been reviewed and are discussed” (Zuliani et al, 2019).

En ausencia de pautas basadas en evidencia y en el manejo de estas condiciones autoinmunes, que se basa comúnmente en la experiencia; se revisaron aspectos críticos del diagnóstico y la inmunoterapia. Esto por cuanto la encefalitis autoinmune asociada con anticuerpos contra superficie neuronales resulta una rara patología, pero el objetivo de crear una guía clínica para este tipo de trastornos es proporcionar pistas de diagnóstico independientemente del estado de los anticuerpos

Autoimmune encephalitis (AE) is a rapidly progressive inflammatory neurological disease. Underlying autoantibodies can bind to neuronal surfaces and synaptic proteins resulting in psychiatric symptoms, focal neurological signs, autonomic dysfunction and cognitive decline. Early and effective treatment is mandatory to reduce clinical symptoms and to achieve remission. Therapeutic apheresis, involving both plasma exchange (PE) and immunoadsorption (IA), can rapidly remove pathogenic antibodies from the circulation, thus representing an important first-line treatment in AE patients. We here review the most relevant studies regarding therapeutic apheresis in AE, summarizing the outcome for patients and the expanding clinical spectrum of treatment-responsive clinical conditions. For example, patients with slowly progressing cognitive impairment suggesting a neurodegenerative dementia can have underlying autoantibodies and improve with therapeutic apheresis. Findings are encouraging and have led to the first ongoing clinical studies assessing the therapeutic effect of IA in patients with anti-neuronal autoantibodies and the clinical presentation of dementia. Therapeutic apheresis is an established and well tolerated option for first-line therapy in AE and, potentially, other antibody-mediated central nervous system diseases. ( Rosa Rössling and Harald Prüss, 2020)

Encefalitis mediadas por aquellas células T citotóxicas, anticuerpos y/o paraneoplásicos están definidas por anticuerpos IgG del líquido cefalorraquídeo que se dirigen al receptor de glutamato de tipo NMDAR; la presentación clínica es diversa ya que todo depende del anticuerpo subyacente específico.

La elección de la terapia depende del síndrome clínico y del anticuerpo. No existe un estándar de tratamiento claro, pero se coincide como terapia de primera línea los corticosteroides en dosis altas (ciclo de tres a cinco días de 1000 mg de metilprednisolona intravenosa), inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (2 g / kg de peso corporal durante tres a cinco días), así como aféresis terapéutica; de esta última propiamente la eliminación de autoanticuerpos es la opción terapéutica más importante y de este modo se puede reducir la unión fisiopatológica de los anticuerpos a sus antígenos.

Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience center, Therapeutic plasma exchange (TPE) involves the extracorporeal separation of plasma from the cellular components of blood with replacement fluid, such as human albumin or fresh frozen plasma. A number of studies across the world revealed that more than one third of TPE procedures were performed for neurological disorders. Myasthenia

gravis (MG), Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) were the most frequently cited indications for TPE, followed by multiple sclerosis (MS). However, treatments of these conditions have evolved over the years and it is likely that this has impacted on clinical practice. Here we present our experience of using TPE to treat neurological disorders. We reviewed the medical records of all 63 patients who received 349 procedures over 70 therapeutic cycles between 2012 and 2015 in a tertiary neurology center. In total only 2 patients with GBS and MG were treated with TPE. The commonest indication was voltage gated potassium channel (VGKC) complex antibody associated disorders followed by CIDP and MS. There were 11 patients with limbic encephalitis. Nine of them had antibodies against VGKC complex and two had N-methyl-D-aspartate (NMDAR) receptor antibodies. Sixty four percent of patients with limbic encephalitis and overall 78% of patients responded to TPE. The complication rate associated with this procedure was 8.6 per 100 therapeutic cycle. There was no treatment related mortality. We observed a change in indications of TPE compared to historical studies. It was less frequently used to treated GBS and MG. It was found to be safe and effective (Joyutpal Das et al, 2019).

El intercambio terapéutico de plasma es la separación extracorpórea del plasma de los componentes celulares de la sangre usando un líquido de reemplazo, sea albúmina humana o plasma fresco congelado. Este procedimiento se realiza con mucha frecuencia para tratar trastornos neurológicos. Según menciona esta referencia los registros se realizaron entre los años 2012 y 2015, con 349 procedimientos. El 64% de los pacientes con encefalitis límbica respondieron a la terapia de aféresis sin mortalidad relacionada con el tratamiento.

Plasma exchange is a highly efficient technique to remove circulating autoantibodies and other humoral factors rapidly from the vascular compartment. It was the first effective acute treatment for peripheral disorders such as Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis before intravenous immunoglobulin became available. The recent recognition of rapidly progressive severe antibody-mediated central nervous system disorders, such as neuromyelitis optica spectrum disorders and anti-N-methyl- D-aspartate-receptor encephalitis, has renewed interest in using plasma exchange for their acute treatment also. In this review we explain the principles and technical aspects of plasma exchange, review its current indications, and discuss the implications for its provision in the UK. (Chinar Osman et al, 2019)

El mecanismo de acción del intercambio plasmático es complejo. Requiere más que simplemente eliminar de la circulación el anticuerpo patógeno circulante, se adjuntan efectos

inmunomoduladores como la eliminación de complejos inmunes y citocinas, el cambio en la cantidad de células inmunitarias y la función de las células T reguladoras. En estos trastornos del SNC mediados por anticuerpos como la encefalitis NMDAR, que son patologías rápidamente progresivas y de alto riesgo de discapacidad neurológica permanente; la plasmaféresis combinada con corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas presentan un mejor resultado cuando se realiza temprano y junto con corticosteroides.

*Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDAR Receptor Encephalitis*, The objective of the present study was to assess the efficacy of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with severe refractory anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDAR) receptor encephalitis. Patients with severe anti-NMDAR receptor encephalitis who showed no improvement after steroids and/or intravenous immunoglobulin treatment for at least 10 days were enrolled. All patients received immunotherapy and were divided into a TPE group and a non-TPE group according to treatment received. Each patient in the TPE group received at least 1 TPE course. NMDAR receptor antibody titers in the cerebrospinal fluid (CSF) and plasma were evaluated within 1 week after the last TPE procedure. The clinical efficacy of treatment was evaluated after 1 month, 2 months, 3 months, 6 months, and 12 months. Forty patients were enrolled: 19 in the TPE group and 21 in the non-TPE group. Nineteen patients received TPE for a total of 118 procedures. NMDAR receptor antibody titers in the CSF and/or plasma decreased or were negative after the last TPE procedure in 18 patients (94.7%). Compared with the non-TPE group, the TPE group exhibited greater clinical improvement after 1 month and 2 months following treatment ( $P < 0.05$ ). After 3 months, 6 months, and 12 months, there were no significant differences in the outcomes between the TPE group and non-TPE group. The results suggest that TPE might rapidly improve the clinical manifestations in patients with severe refractory anti-NMDAR receptor encephalitis, and we believe that TPE should be considered as a first-line treatment. (Zhang et al, 2019).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del intercambio plasmático terapéutico en pacientes con encefalitis por receptores refractarios severos anti-N-metil-D-aspartato. Se incluyeron pacientes que no mostraron mejoría después de tratamiento con esteroides y / o con inmunoglobulina intravenosa durante al menos 10 días. La eficacia clínica se realizó por la medición de los títulos de anticuerpos del receptor de NMDAR en el LCR y /

o plasma; que disminuyeron o fueron negativos en el 94,7% de los pacientes tratados, por lo que consideran como un tratamiento de primera línea al recambio plasmático terapéutico.

Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis and Autoimmune Encephalitis: a Comparative Study of Indication, Efficacy and Safety, Therapeutic plasma exchange (TPE) is a well-established method of treatment for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optical spectrum disorders (NMOSD). Little is known about indications and clinical responses to TPE in autoimmune encephalitis and other immune-mediated disorders of the central nervous system (CNS). We performed a retrospective chart review of patients with immune-mediated disorders of the CNS undergoing TPE at our tertiary care center between 2003 and 2015. The response to TPE within a 3- to 6-month follow-up was scored with an established rating system. We identified 40 patients including 21 patients with multiple sclerosis (MS, 52.5%), 12 with autoimmune encephalitis (AE, 30%), and 7 with other immune-mediated CNS disorders (17.5%). Among patients with AE, eight patients had definite AE (Immunoglobulin G for N-methyl-D-aspartate receptor n = 4, Leucine-rich, glioma inactivated 1 n = 2, Ma 2 n = 1, and Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid n = 1). Intravenous immunoglobulins had been given prior to TPE in all but one patient with AE, and indications were dominated by acute psychosis and epileptic seizures. While TPE has a distinct place in the treatment sequence of different immune-mediated CNS disorders, we found consistent efficacy and safety. Further research should be directed toward alternative management strategies in non-responders (Moser et al, 2019).

El intercambio terapéutico de plasma es un método bien establecido de tratamiento para las recaídas refractarias a esteroides en la esclerosis múltiple y los trastornos del espectro óptico de neuromielitis. Existe poco conocimiento sobre las indicaciones y las respuestas clínicas en la encefalitis autoinmune, pero esta revisión retrospectiva con pacientes diagnosticados con trastornos inmunes neurológicos y que fueron sometidos a aféresis demostró eficacia y seguridad consistente de la terapia. Del estudio de los 40 pacientes identificados, 12 presentaban encefalitis autoinmune.

Therapeutic plasma apheresis: expertise and indications, Therapeutic apheresis is an extracorporeal treatment that is capable of removing pathogenic blood components from patients that causes morbidity. In this review an overview is given of the types of indications for which therapeutic plasma exchange is effective. Furthermore, practical and effective topics, as well as complications will be discussed (De Back, Neyrick, & Vrieling, 2019).

La aféresis plasmática permite remover componentes patógenos de la sangre. Sin embargo, debe seleccionarse cuidadosamente los pacientes a quienes se les aplica para garantizar su efectividad. El artículo desarrolla las indicaciones que tiene la aféresis plasmática como tratamiento.

Therapeutic Apheresis in neurological, nephrological and gastrointestinal diseases, Therapeutic plasma exchange (TPE) is a process in which plasma containing antibodies, immune complexes, inflammatory moderators, paraproteins and other toxins which are believed to be the cause of disease is removed from a patient. TPE is the first-line treatment (category I, level 1A) in all forms of Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy disease (axonal, demyelinating and miller-fisher variant) as well as in acute myasthenic crisis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and Paraproteinemic neuropathies (category I, level 1B). Moreover, TPE in kidney diseases, for instance: desensitization in renal transplantation (ABO compatible) (living donor) and desensitization in deceased donor, desensitization in renal transplantation (ABO incompatible) (living donor), thrombotic microangiopathy complement Mediated (Factor H autoantibodies), Focal segmental glomerulosclerosis (recurrent in transplanted kidney), ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Dialysis dependence, DAH), Anti-Glomerular basement membrane disease Goodpasture's syndrome) (DAH, Dialysis-independence,) has been utilized as an initial treatment. (category I) TPE has been used as the key therapeutic modality to reduce anti-A or anti-B antibody titers in the liver peri-transplant period with the goal of preventing rejection and facilitating graft survival. Also, plasma exchange is the first-line therapy in Wilson's disease (category I, level 1C) (Chegini, Karvigh, Rahbar, & Rayeni, 2019).

El objetivo de la aféresis es poder remover agentes patógenos, causantes de una enfermedad, del plasma de los pacientes. Esto incluye complejos autoinmunes, mediadores inflamatorios, paraproteínas y otras toxinas.

La aféresis se utiliza como primera línea de tratamiento en múltiples condiciones neurológicas, como la poliradiculoneuropatía desmielinizante, crisis miasténicas, neuropatías paraproteonémicas, entre otras. También puede aplicarse para enfermedades renales, en trasplantes de órganos para disminuir el riesgo de rechazo del órgano, o en condiciones como la enfermedad de Wilson. La aféresis tiene múltiples aplicaciones en el campo de la medicina y es sumamente efectiva como tratamiento de primera línea.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue, The American Society for Apheresis (ASFA) Journal of Clinical Apheresis (JCA) Special Issue Writing Committee is charged with reviewing, updating and categorizing indications for the evidence-based use of therapeutic apheresis (TA) in human disease. Since the 2007 JCA Special Issue (Fourth Edition), the committee has incorporated systematic review and evidence-based approaches in the grading and categorization of apheresis indications. This Eighth Edition of the JCA Special Issue continues to maintain this methodology and rigor in order to make recommendations on the use of apheresis in a wide variety of diseases/conditions. The JCA Eighth Edition, like its predecessor, continues to apply the category and grading system definitions in fact sheets. The general layout and concept of a fact sheet that was introduced in the Fourth Edition, has largely been maintained in this edition. Each fact sheet succinctly summarizes the evidence for the use of TA in a specific disease entity or medical condition. The Eighth Edition comprises 84 fact sheets for relevant diseases and medical conditions, with 157 graded and categorized indications and/or TA modalities. The Eighth Edition of the JCA Special Issue seeks to continue to serve as a key resource that guides the utilization of TA in the treatment of human disease (American Society of Apheresis, 2019).

La Sociedad Americana de Aféresis se encarga de hacer revisiones sistemáticas y actualizaciones a las indicaciones para realizar este procedimiento en los pacientes como formas de tratamiento. Básicamente funcionan como guías en el uso de aféresis como tratamiento para diferentes enfermedades.

Antibody-Mediated Encephalitis, Antibody-mediated encephalitides constitute a group of inflammatory brain diseases that are characterized by prominent neuropsychiatric symptoms and are associated with antibodies against neuronal cell-surface proteins, ion channels, or receptors (Table 1).<sup>1</sup> Common clinical features include a change in behavior, psychosis, seizures, memory and cognitive deficits, abnormal movements, dysautonomia, and a decreased level of consciousness. There are, however, no systemic manifestations other than autonomic dysfunction, and this group of diseases is separable from traditional autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus, which may affect the nervous system. Also separate from this group of antibody-mediated encephalitides are several disorders, some of which are paraneoplastic, such as cerebellar degeneration,<sup>2</sup> neuromyelitis optica,<sup>3</sup> and stiff-person

spectrum diseases,<sup>4</sup> that are associated with antibodies against neuronal or glial cell-surface antigens but that are rarely associated with the aforementioned symptoms. The antibody-mediated encephalitides occur in persons of all ages, with some types affecting predominantly children and young adults. Certain syndromes are recognizable on clinical grounds, and their autoimmune cause can be established with laboratory tests. Despite the severity of symptoms, prompt diagnosis and treatment lead to improvement or full recovery in most cases. This review focuses on the encephalitides associated with autoantibodies against neuronal cell-surface antigens, for which there is compelling evidence that the antibodies have direct pathogenic effects (Dalmau and Graus, 2018).

Las enfermedades cerebrales inflamatorias como la encefalitis se identifican por la presencia de síntomas neuropsiquiátricos prominentes, sus características clínicas no son diferentes a cualquier manifestación sistémica de disfunción autonómica o en trastornos autoinmunes que puede afectar el sistema nervioso. Las encefalitis autoinmunes son mediadas por anticuerpos, pero algunos trastornos para neoplásicos que están asociadas con anticuerpos rara vez se asocian con los síntomas neuropsiquiátricos. La revisión se centra en las encefalitis asociadas con auto anticuerpos contra los antígenos de la superficie celular neuronal que tienen efectos patogénicos directos según la evidencia.

Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment, Autoimmune encephalitis (AIE) is one of the most common causes of noninfectious encephalitis. It can be triggered by tumors, infections, or it may be cryptogenic. The neurological manifestations can be either acute or subacute and usually develop within six weeks. There are a variety of clinical manifestations including behavioral and psychiatric symptoms, autonomic disturbances, movement disorders, and seizures. We reviewed common forms of AIE and discuss their diagnostic approach and treatment (Almeida Dutra et al , 2018).

La encefalitis autoinmune es una de las causas más comunes de encefalitis no infecciosa, puede también manifestarse por tumores, infecciones o ser de origen desconocido. Las manifestaciones neurológicas incluyen una variedad de síntomas conductuales y psiquiátricos; en esta revisión se enfoca en los tipos más comunes, diagnóstico y tratamiento

In recent years, autoimmunity has been increasingly recognised as an important cause of encephalitis. Many different antibodies are now known to target antigens on the neuronal surface, and some of these are associated with characteristic clinical presentations, although

seronegative cases are also recognised. Autoimmune encephalitis may mimic other conditions, including primary psychiatric disorders, particularly early in the disease. Because early immune treatment of autoimmune encephalitis improves patient outcomes, and indeed many make a good recovery, it is important to recognize these syndromes promptly.” (Mark A Ellul et al, 2020 )

La encefalitis asociada con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, tipo NMDAR-R afecta con mayor frecuencia a niños y adultos más jóvenes, con predominio femenino en una relación de 4:1. Lo primordial es excluir una causa infecciosa e identificar las características tempranas de “bandera roja” como: pródromo infeccioso, progresión rápida, trastorno del movimiento, signos neurológicos focales, convulsiones o hiponatremia inexplicable.

Hasta en un tercio de los pacientes los hallazgos en el LCR y en neuroimagen con resonancia magnética son completamente normales.

Debido a las asociaciones paraneoplásicas el TAC de tórax, abdomen y pelvis está indicada en todos los pacientes sospechosos junto a una ecografía de los ovarios o testículos por su alta asociación con teratoma. La terapia de primera línea: corticosteroides intravenosos, combinados con IGIV o TPE y en patología refractaria se inicia una terapia inmunológica más agresiva (ciclofosfamida o rituximab). El manejo de convulsiones, inestabilidad autonómica, complicaciones infecciosas y agitación pueden requerir su estancia en una unidad de cuidado intensivo. Con el tratamiento apropiado, > 80% de los pacientes con encefalitis NMDAR-R terminan con una discapacidad leve; los problemas neurocognitivos y psicosociales son frecuentes por lo que el apoyo de los servicios de psicología y rehabilitación son vitales en la fase de recuperación.

Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d- Aspartate Receptor Encephalitis, Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis is considered an immune-mediated form of encephalitis with paraneoplastic and nonparaneoplastic forms. Delay in recognition is common and patients typically present to the ICU without a diagnosis or with complications following a delayed diagnosis. The aim of this review is to provide a focused overview for the ICU clinician regarding presentation, diagnosis, and critical care management. Data Sources, Study Selection, and Data Extraction: PubMed database search with manual review of articles involving anti-N- methyl-d-aspartate receptor encephalitis. Data Synthesis: Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis is increasingly encountered in the ICU. The cascade of events

initiating anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody formation may involve an infectious trigger particularly in the setting of teratoma. Following a prodrome, most patients develop psychiatric symptoms followed by movement disorder. Classical, psychiatric, and catatonic phenotypes may be distinguished based on the presence and severity of symptoms. Early immunotherapy and low initial cerebrospinal fluid inflammation are independent predictors of positive outcomes in ICU patients. Concomitant organ failure, status epilepticus, and the identification of a tumor did not influence outcome in critically ill patients. Supportive care in the ICU includes management of various manifestations of dyskinesia, status epilepticus, autonomic disorders, and the need for general sedation. Common treatment strategies and limitations are discussed including the emerging role of bortezomib. Conclusions: Intensivists should be familiar with the presentation and management of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. Early diagnosis and immediate implementation of steroids, immunoglobulins, and/or plasmapheresis and immune therapy are associated with a good neurologic outcome although response may be delayed. The selection and timing of second-line immune therapy requires further study (Neyens et al, 2018).

La encefalitis del receptor anti-N-metil-d-aspartato, puede presentarse con formas para neoplásicas y no paraneoplásicas. En esta revisión se proporciona una visión general más enfocada para el médico en cuidados intensivos con respecto a la presentación, el diagnóstico y el manejo de la atención crítica. El diagnóstico precoz y la implementación inmediata de esteroides, inmunoglobulinas y / o plasmaféresis son factores asociados a un buen pronóstico neurológico.

Successful treatment of anti-NMDAR receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis. A case report This report describes a Successful treatment of anti-NMDAR receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis. Patient Concerns: We present a 31-year-old Caucasian nulliparous patient who was admitted as an emergency with general illness status accompanied by holocranial cephalalgia and fever. Diagnoses: The previous symptoms were followed by disorientation, persecutory delusion, incoherent language, and tonic-clonic seizure. Interventions: The patient was admitted in the intensive care unit (ICU) with Glasgow score 7. Outcomes: Most of complementary exams (brain CT, brain MRI, blood analysis, PCR for virus on CSF) were normal except CSF leukocytosis and hyperproteinorrhachia. An abdominopelvic ultrasound revealed a 5-cm solid-cystic tumor in the left adnexal region, suggestive of teratoma. At that stage, the possibility of

autoimmune encephalitis was considered, and confirmed later. Lessons: This disease can only be successfully treated with fast surgical intervention and an early implementation of immunosuppressive therapies. The optimal timing of initiation and duration of therapeutic plasma exchange necessary to achieve good outcomes in patients with NMDAR remains unknown. This case report intends to increase awareness about the importance of early surgical treatment and early implementation of this potentially life-saving therapy and of continuing the treatment until complete remission of symptoms (Gomes Ferreira et al, 2018).

Se describe un tratamiento exitoso de la encefalitis anti-receptor de NMDAR con extirpación temprana de teratoma y plasmaféresis, es la presentación de un caso de paciente nulípara, caucásica, de 31 años con deterioro neurológico progresivo, que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los exámenes complementarios de imagen y sanguíneos fueron normales, sólo una ecografía abdominopélvica reveló un tumor quístico sólido de 5 cm en la región anexial izquierda, considerando la posibilidad de encefalitis autoinmune que posteriormente se confirmó. La intervención quirúrgica rápida y una implementación temprana de terapias inmunosupresoras presentaron buenos resultados en esta paciente.

Use of plasma Exchange as therapeutic tool in clinical practice, Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is an extracorporeal blood purification technique, which consists in the extraction of a specific volume of plasma that is exchanged for a replacement fluid. The aim of this technique is to remove large-molecular-weight substances, pathogens, or immunocomplexes circulating in the plasma that intervene in the pathological immune response and that are considered responsible for a disease or its clinical manifestations (Campano-Perez, Oliviera-Fernandez, Gonzalez-Freire, & Crespo-Diz, 2018).

La aféresis se encarga de remover partículas de gran tamaño, patógenos y/o inmunocomplejos que intervienen en procesos autoinmunes. Esto representa una gran utilidad en el área de la medicina, ya que es una herramienta beneficiosa para las enfermedades autoinmunes, tales como la encefalitis autoinmune.

Autoimmune Encephalitis, Autoimmune encephalitis (AIE) is one of the most common causes of noninfectious encephalitis. It can be triggered by tumors, infections, or it may be cryptogenic. The neurological manifestations can be either acute or subacute and usually develop within six weeks. There are a variety of clinical manifestations including behavioral and psychiatric symptoms, autonomic disturbances, movement disorders, and seizures. We

reviewed common forms of AIE and discuss their diagnostic approach and treatment (Dutra, y otros, 2018).

La encefalitis autoinmune es una de las formas más comunes de encefalitis no infecciosa, y puede tener múltiples condiciones desencadenantes. Sin embargo, existen varios subtipos o formas de encefalitis autoinmune. El presente artículo desarrolla cada una y su abordaje para un diagnóstico y tratamiento adecuado. Esta información es de suma importancia para el entendimiento de la patología como tal, y poder comprender de manera adecuada por qué el recambio plasmático terapéutico es una de las opciones de tratamiento.

Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis, The cost of hospitalization in the United States in 2010 for encephalitis (2 billion US dollars) illustrates its severe disease burden.<sup>1</sup> Earlier epidemiology studies have primarily focused on infectious causes.<sup>1–4</sup> Autoimmune encephalitis is increasingly recognized as a common treatable cause of encephalitis, yet population-based studies on its incidence and prevalence are lacking. This is in part due to the only recent neural autoantibody discovery as biomarkers (e.g., N-methyl D-aspartate receptor [NMDAR] autoantibodies)<sup>5</sup> allowing confirmation of the diagnosis and its distinction from other causes of encephalitis. In the last 15 years, the number of validated autoantibody biomarkers of encephalitis has increased dramatically. Awareness of the epidemiology of autoimmune encephalitis is essential for allocation of resources and health care planning. The diagnostic criteria for autoimmune encephalitis and its subcategories published in 2016 are utilized in this study.<sup>6</sup> Herein we describe the incidence and prevalence of autoimmune encephalitis in Olmsted County (MN), a geographically defined region of the USA and compare the epidemiology of autoimmune encephalitis and infectious encephalitis (Dubey, y otros, 2018).

El costo por hospitalizaciones anuales por encefalitis es cerca de 2 billones de dólares americanos, lo cual es una cifra de dinero sumamente alta. Sin embargo, no hay muchos estudios respecto a la epidemiología, incidencia y prevalencia de la encefalitis autoinmune. Esto se debe en parte porque los marcadores de la enfermedad son de uso muy reciente (2016). La epidemiología de las enfermedades es sumamente importante, y puede ayudar a orientar a un diagnóstico correcto. El artículo se centra en la epidemiología de una región delimitada de Estados Unidos, y hace comparación entre la encefalitis autoinmune y de causa infecciosa.

Encefalitis autoinmune: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas, Autoimmune encephalitis are one of the emergent causes of subacute changes in the level of consciousness, behavior, cognitive impairment and seizures, mainly in young people. They are a consequence of inflammation or dysfunction of parts of the brain caused by antibodies against specific brain antigens, usually located in the limbic system, resulting in clinical presentation as a limbic encephalitis. The objectives of this article are to show the clinical presentation, complementary studies and treatment of this entity, considering that the patient's prognosis depends on a high level of clinical suspicion, and on an early initiation of immunosuppressive therapy. We did a nonsystematic review of the literature on autoimmune encephalitis between 2005 and 2017. We conclude that the prevalence of autoimmune encephalitis is increasing, even surpassing infectious causes of encephalitis in developed countries. Clinical presentation includes subacute cognitive and behavioral impairment, with or without alterations in consciousness and seizures. Fever and inflammation of the cerebrospinal fluid are less common than in the infectious causes but psychiatric symptoms are more frequent. There are specific clinical presentations according to the particular type of antigen/antibody present, which also determines the association with cancer, constituting a paraneoplastic syndrome only in some cases. Immunosuppressive therapy has been standardized in steps, and should be initiated early to improve prognosis (Collao-Parra, Romero-Urra, & Delgado-Derio, 2018).

El presente artículo se centra en documentar las presentaciones clínicas de la encefalitis autoinmune, así como estudios complementarios y el tratamiento de la enfermedad. Según el metaanálisis realizado por los autores del artículo, respecto a la epidemiología de la encefalitis autoinmune, la prevalencia de la enfermedad va en aumento. Esto hace que sea aún de mayor importancia tener claros los criterios diagnósticos y las pautas en tratamiento de la enfermedad, para poder, de esta manera, reconocer el cuadro clínico oportunamente e iniciar el tratamiento lo más prematuramente posible, teniendo siempre como objetivo el bienestar del paciente.

Case report. CSF studies which ultimately led to the possible diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoimmune encephalitis is a rare but potentially reversible autoimmune encephalitis syndrome that presents with a predominance of psychiatric symptoms, seizure-like activity and autonomic dysregulation. While it has been reported that anti-NMDAR encephalitis is the most common antibody-associated encephalitis, the exact incidence of the disorder is unknown.<sup>1</sup> One large series of anti-NMDAR encephalitis found 37% of patients were under 18 years of age and over 80% of

cases were women.<sup>2</sup> In patients greater than 18 years of age, around 50% have an underlying tumour, most commonly ovarian teratoma. Only 5% of men greater than 18 years of age have an identifiable tumour. It is particularly important for primary care physicians, emergency room physicians and psychiatrists to be aware of the clinical manifestations of this entity as early recognition and treatment ensures good prognosis and return to baseline cognitive function. (Caroline Roberts , Morgan McEachern, Anne Mounsey, 2020)

En la encefalitis anti-NMDAR, se desarrollan autoanticuerpos IgG contra la subunidad GluN1 del NMDAR. La etiología aún no se comprende bien; pero la prueba diagnóstica de confirmación para la encefalitis autoinmune es mediante la detección de autoanticuerpos en suero y LCR, siendo el estándar de oro la detección en LCR. Típicamente en la presentación del caso, los anticuerpos anti-R fueron negativos en el LCR y positivos en el suero. Los tratamientos de primera línea incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y recambio plasmático, con mejoría de los síntomas en el 50% de los casos. El diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para mejorar las posibilidades de un buen pronóstico con el retorno a la función cognitiva inicial en estos pacientes.

Overview of Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Neurology: A Single-Center Experience, Therapeutic plasma exchange (TPE) is used in the treatment of neurological, hematological, renal and autoimmune diseases with known or suspected immune pathogenesis. In comparison with neurological diseases of adults, knowledge about the use of TPE in children is incomplete. We report our experience on TPE in children with neurological diseases in a single institution and describe the underlying etiology, clinical course, treatment and outcome. We retrospectively evaluated 22 consecutive children (12 girls, 10 boys, aged 2-16 years) who underwent TPE in the pediatric intensive care unit between January 2010 and January 2017. There were 135 TPE procedures with median 6 TPE sessions per patient. Fresh frozen plasma was used as a replacement fluid in all cases. Most common indications were inflammatory polyneuropathy followed by acquired demyelinating diseases of the central nervous system. Other indications were autoimmune encephalitis and paraneoplastic limbic encephalitis. No mortality was recorded during TPE. The complication rate was 2.2% and consisted of transient events like hypotension and allergic reactions. Therapeutic plasma exchange is one of the safe methods of treatment for neuroimmunological disorders in children, with Guillain-Barré syndrome as the most common indication (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

En contraste con el uso de aféresis en adultos, el cual está muy bien documentado, la información en pacientes pediátricos es escasa e incompleta. El artículo estudió un grupo de 22 niños entre los 2 y 10 años. La indicación más común fue la polineuropatía inflamatoria, seguida por enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Se concluyó que el recambio plasmático terapéutico es uno de los métodos más seguros para el tratamiento de enfermedades neuroinmunológicas en niños.

Anti-NMDAR(N-methyl-D-aspartate) receptor (anti-NMDAR) encephalitis is one of the most common paraneoplastic encephalitides. It occurs in both sexes, across all age ranges, and may occur in the presence or absence of an associated tumor. Its pathogenesis and clinical presentation relate to the presence of IgG1 or IgG3 antibodies targeting the NR1 subunit of the NMDAR receptor, leading to a disinhibition of neuronal excitatory pathways. Initial clinical manifestations may be nonspecific, resembling a viral-like illness; however, with disease progression, symptoms can become quite severe, including prominent psychiatric features, cognitive problems, motor dysfunction, and autonomic instability. Anti-NMDAR encephalitis may even result in death in severe untreated cases. Diagnosis can be challenging, given that initial laboratory and radiographic results are typically nonspecific. The majority of patients respond to first or second-line treatments, although therapeutic options remain limited, usually consisting of tumor removal (if there is confirmation of an underlying malignancy) in conjunction with prompt initiation of immunosuppressive medications along with intravenous immunoglobulins and/or plasma exchange. Although the clinical presentation of anti-NMDAR encephalitis overlaps with several other more common neurological and psychiatric disorders, early diagnosis and treatment is essential for a positive prognosis. Here, we concisely review the pathogenesis, diagnosis, and clinical management of this disease. (Staley et al, 2018)

La encefalitis anti-NMDAR puede ocurrir con o sin una neoplasia maligna subyacente detectable; este artículo se caracteriza por mencionar diferentes etapas en el desarrollo de la patología: primero la fase prodrómica, la fase psicótica, se nombra una fase que no responde por presencia de mutismo y la fase hipercinética caracterizada por inestabilidad autónoma y trastornos del movimiento. El diagnóstico depende de la demostración de anticuerpos anti-NMDAR en el suero o LCR, siendo los anticuerpos IgG en suero (a diferencia de IgA o IgM) más sensibles y específicos. El TPE es terapia de primera línea, siendo clasificada como una indicación de categoría I en las directrices de la Sociedad Americana de Aféresis de 2016 sobre el uso de aféresis terapéutica, cinco a seis sesiones con 1,5 del intercambio de volumen de

plasma en días alternos, con albúmina al 5% administrada como reemplazo líquidos o plasma en caso de que el paciente requiera suplementación de factores de coagulación durante el transcurso de la terapia. El orden óptimo de tratamientos no está bien definido pero el inicio temprano de la TPE antes de la IVIG brinda mejores resultados, pero no pueden alterar el proceso de la enfermedad mediado por las células plasmáticas que ya se han infiltrado el SNC.

**Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis,** Autoimmune encephalitis is a relatively new category of immune-mediated disease involving the central nervous system that demonstrates a widely variable spectrum of clinical presentations, ranging from the relatively mild or insidious onset of cognitive impairment to more complex forms of encephalopathy with refractory seizure. Due to its diverse clinical features, which can mimic a variety of other pathologic processes, autoimmune encephalitis presents a diagnostic challenge to clinicians. Imaging findings in patients with these disorders can also be quite variable, but recognizing characteristic findings within limbic structures suggestive of autoimmune encephalitis can be a key step in alerting clinicians to the potential diagnosis and ensuring a prompt and appropriate clinical work-up. In this article, we review antibody-mediated encephalitis and its various subtypes with a specific emphasis on the role of neuroimaging in the diagnostic work-up (Kelley, Patel, Marin, Mitsias, & Griffith, 2017).

Debido a la amplia variedad de síntomas y signos con los que puede cursar la encefalitis autoinmune, el diagnóstico representa un gran desafío para los médicos tratantes. Los estudios de imagen pueden tener una gran variedad de signos, pero siempre deben reconocerse los hallazgos característicos dentro de las estructuras límbicas, que son sugestivos de una encefalitis autoinmune. Lograr identificar estos cambios característicos pueden hacer la diferencia entre un diagnóstico oportuno o uno tardío.

Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis, Detection of autoantibodies against neuronal surface antigens and their correlation with the pattern and severity of symptoms led to the definition of new autoimmune-mediated forms of encephalitis and was essential for the initiation of immunotherapies including plasma exchange. The elimination of autoantibodies using selective immunoadsorption (IA) is a pathophysiologically guided therapeutic approach but has not yet been evaluated in a separate analysis (Köhler W., et al 2017).

El artículo desarrolla el tema de la detección de anticuerpos contra los antígenos neuronales de superficie y la correlación de estos con la severidad del cuadro sintomatológico

de la encefalitis autoinmune. La eliminación de los anticuerpos por medio del recambio plasmático es un tratamiento guiado por la fisiopatología de la enfermedad, que pretende la eliminación de los anticuerpos presentes en el suero.

**Autoimmune Encephalitis: An update,** Encephalitis (brain inflammation) is often thought to be mediated by infections (e.g. viral).<sup>1,2</sup> With the advances in molecular diagnostics, new immunological markers (antibodies) are being discovered in patients presenting with encephalitic syndromes. Thus, research has evoked interest in the ‘immune theory’ of encephalitis. This group of disorders is appealing to clinicians because of the favourable response to immunotherapy viz a viz infectious encephalitis where limited pharmacotherapy is available for most of the viral agents. Various syndromes of autoimmune encephalitis have been described and many more are expected with the advent of newer biomarkers. The clinical syndrome comprises a complex of encephalopathy, cognitive disturbances, mood/personality changes, seizures and movement disorders. Each of these can be the presenting manifestation, opening up a wide differential diagnosis, often delaying the diagnosis and therapy. The purpose of this review is to update recent information on autoimmune encephalitis ( Khadilkar et al, 2017).

Se considera que frecuentemente la encefalitis está mediada por infecciones usualmente de origen viral, pero gracias al diagnóstico molecular que se ha desarrollado, se han identificado nuevos marcadores inmunológicos o anticuerpos en pacientes que presentan síndromes encefalíticos. El síndrome clínico es muy complejo, contemplando un diagnóstico diferencial amplio, pero con biomarcadores como medida diagnóstica, que facilitan el inicio oportuno del tratamiento, en este caso la inmunoterapia. La revisión es sobre últimas actualizaciones sobre la encefalitis autoinmune.

Diagnosis and management of acute encephalitis, Encephalitis is typically viral (approximately half of diagnosed cases) or autoimmune (about a quarter) with the remainder remaining undiagnosable at this time. All require general supportive care but only a minority requires intensive care admission – in these intubation, to protect the airway or to treat status epilepticus with anesthetic drugs, may be needed. In some dysautonomia with wide blood pressure fluctuations is the principal concern. Remarkably, in addition to supportive care, specific treatment options are available for the majority – immune-modulating therapy for those with autoimmune disorders, antiviral therapy for herpes simplex 1 and 2, and varicella-

zoster encephalitis. Flavivirus infections (West Nile, Japanese encephalitis, tick-borne encephalitis) remain the most common other identified cause of encephalitis but no specific intervention is available. Overall long-term outcomes are favorable in the majority of patients with encephalitis, a proportion that hopefully will improve with further advances in diagnostic technology and therapeutic interventions (JJ Halperin, 2017.).

La encefalitis es típicamente viral o autoinmune, pero un porcentaje sigue sin diagnosticar. La minoría de pacientes requiere ingreso en cuidados intensivos, para brindar medidas de soporte según sea necesario y gravedad del caso, pero no hay una intervención específica disponible. El uso de la inmunoterapia o terapia antiviral son para la mayoría, pero los avances en tecnología de diagnóstico e intervenciones terapéuticas brindarán mejores resultados a largo plazo en los pacientes afectados.

Autoimmune Encephalitis, Over the past decade, the clinical spectrum of autoimmune encephalitis has expanded with the emergence of several new clinicopathological entities. In particular, autoimmune encephalitis has recently been described in association with antibodies to surface receptors and ion channels on neurological tissues. Greater clinician awareness has resulted in autoimmune encephalitis being increasingly recognized in patients with unexplained neurological and psychiatric symptoms and signs. The clinical spectrum of presentations, as well as our understanding of disease mechanisms and treatment regimens, is rapidly developing. An understanding of these conditions is important to all subspecialties of Internal Medicine, including neurology and clinical immunology, psychiatry, intensive care and rehabilitation medicine. This review provides a contemporary overview of the a etiology, investigations and treatment of the most recently described autoimmune encephalitudes (Newman, y otros, 2016).

La encefalitis autoinmune tiene un espectro sintomático que puede cursar con manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, por lo que es de suma importancia poder reconocer dicha enfermedad en un paciente. El artículo desarrolla posibles etiologías, así como los tratamientos más recientes para la encefalitis autoinmune.

Para poder desarrollar la investigación sobre el recambio plasmático terapéutico como tratamiento para la encefalitis autoinmune, debe entenderse a fondo la enfermedad y su fisiopatología.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue, The American Society for Apheresis (ASFA) Journal of Clinical Apheresis (JCA) Special Issue Writing Committee is charged with reviewing, updating, and categorizing indications for the evidence-based use of therapeutic apheresis in human disease. Since the 2007 JCA Special Issue (Fourth Edition), the Committee has incorporated systematic review and evidence-based approaches in the grading and categorization of apheresis indications. This Seventh Edition of the JCA Special Issue continues to maintain this methodology and rigor to make recommendations on the use of apheresis in a wide variety of diseases/conditions. The JCA Seventh Edition, like its predecessor, has consistently applied the category and grading system definitions in the fact sheets. The general layout and concept of a fact sheet that was used since the fourth edition has largely been maintained in this edition. Each fact sheet succinctly summarizes the evidence for the use of therapeutic apheresis in a specific disease entity. The Seventh Edition discusses 87 fact sheets (14 new fact sheets since the Sixth Edition) for therapeutic apheresis diseases and medical conditions, with 179 indications, which are separately graded and categorized within the listed fact sheets. Several diseases that are Category IV which have been described in detail in previous editions and do not have significant new evidence since the last publication are summarized in a separate table. The Seventh Edition of the JCA Special Issue serves as a key resource that guides the utilization of therapeutic apheresis in the treatment of human disease. *J. Clin. Apheresis* 31:149-162, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc. (American Society of Apheresis, 2016).

Al igual que la octava edición, la Sociedad Americana de Aféresis dicta las indicaciones para poder utilizar la aféresis como tratamiento de diferentes enfermedades que afectan a los humanos. A diferencia de la octava edición, que contiene 157 indicaciones para el uso de aféresis como tratamiento, la sétima edición contiene 179 indicaciones.

Immunoadsorption or Plasma Exchange in the Treatment of Autoimmune Encephalitis: A Pilot Study, Therapeutic apheresis has emerged as a major treatment option for autoantibody-associated inflammatory diseases of the nervous system. This includes patients with autoimmune encephalitides caused by antibodies against neuronal proteins. Plasma exchange (PE) and immunoadsorption (IA) constitute two possibilities to eliminate pathogenic antibodies from patients' plasma, but their efficacy and safety has not been prospectively assessed in larger patient groups of autoimmune encephalitides. In a prospective observational case control study,

we, therefore, investigated the disease courses and treatment effects of 21 patients with autoimmune encephalitis associated with NMDAR, LGI1, CASPR2, GAD, mGluR5 and Hu antibodies. Patients were randomly assigned to receive PE (n = 11) or IA (n = 10). Symptoms were evaluated using the modified Rankin Scale (mRS). Side effects or adverse events were recorded. Both interventions, IA (p = 0.014) and PE (p = 0.01), resulted in significant reduction of the median mRS. With IA, 60 % of the patients improved clinically by at least 1 mRS score, none worsened. PE led to a comparable symptom reduction in 67 % of the cases. During 83 PE sessions, three adverse events were documented, while no side effects occurred under IA. Symptom improvement was significantly associated with younger age (r = -0.58), but not with disease duration. Therapeutic apheresis was most effective for neuronal surface antigens (83.3 %), followed by intracellular-synaptic antigens (66.7 %). Both IA and PE resulted in moderate to marked clinical improvement, with a low rate of adverse events. Apheresis is well tolerated and effective also as first-line therapy in autoimmune encephalitis, particularly in patients with antibodies targeting neuronal surfaces (Heine, y otros, 2016).

La aféresis ha surgido como un tratamiento de suma importancia para enfermedades asociadas a complejos autoinmunes del sistema nervioso. El recambio plasmático y la inmunoabsorción, son dos posibles maneras de lograr la eliminación de anticuerpos patogénicos del plasma de los pacientes.

El artículo es un estudio piloto comparando la efectividad y presencia o desarrollo de efectos adversos entre el recambio plasmático y la inmunoabsorción. La aféresis es muy bien tolerada y efectiva como tratamiento de primera línea en la encefalitis autoinmune, particularmente en pacientes con anticuerpos que atacan las superficies neuronales.

The American Society for Apheresis (ASFA) regularly publishes evidence-based guidelines, with the most recent edition in 2016, to assist the requesting and/or apheresis physicians with the evaluation of therapeutic apheresis. Given that therapeutic plasma exchange (TPE) is one of the most common therapeutic apheresis procedures, in this review, we discuss the rationale of TPE in both ASFA category I (first-line therapy) and II (second-line therapy) indications. However, the ASFA Guidelines usually provide little guidance with regard to scheduling/ urgency issues. Given that mobilizing resources to perform apheresis after-hours may be expensive and challenging, we classified the urgency of the procedures in this review into 3 distinct groups: emergent (i.e. TPE should be started as soon as possible, preferably within 4–6 h upon request), urgent (i.e. TPE should be initiated within 24 h of

request), and routine (i.e. TPE may be performed during regular working hours) based on our experiences in clinical practices. A brief discussion of the technical aspects as well as important considerations for an apheresis consultation is also provided. (Huy P. Pham et al, 2019)

Las Directrices de la ASFA proporcionan una fuente única que recopila y evalúa la evidencia publicada disponible con el objetivo de evaluar la idoneidad clínica de la aféresis como opción de tratamiento, pero proporcionan poca orientación con respecto a la urgencia en la programación de la asistencia técnica. Esta publicación basa sus recomendaciones en la práctica clínica personal de los autores, pero con recomendaciones técnicas consistentes con las Guías de la ASFA. Para facilitar la toma de decisiones clasifican el procedimiento en función de la urgencia.

The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis, Autoimmune encephalitis causes subacute deficits of memory and cognition, often followed by suppressed level of consciousness or coma. A careful history and examination may show early clues to particular autoimmune causes, such as neuromyotonia, hyperekplexia, psychosis, dystonia, or the presence of particular tumors. Ancillary testing with MRI and EEG may be helpful for excluding other causes, managing seizures, and, rarely, for identifying characteristic findings. Appropriate autoantibody testing can confirm specific diagnoses, although this is often done in parallel with exclusion of infectious and other causes. Autoimmune encephalitis may be divided into several groups of diseases: those with pathogenic antibodies to cell surface proteins, those with antibodies to intracellular synaptic proteins, T-cell diseases associated with antibodies to intracellular antigens, and those associated with other autoimmune disorders. Many forms of autoimmune encephalitis are paraneoplastic, and each of these conveys a distinct risk profile for various tumors. Tumor screening and, if necessary, treatment is essential to proper management. Most forms of autoimmune encephalitis respond to immune therapies, although powerful immune suppression for weeks or months may be needed in difficult cases. Autoimmune encephalitis may relapse, so follow-up care is important (Lancaster, 2016).

El diagnóstico de la encefalitis puede dificultarse por la amplia variedad de manifestaciones clínicas, por lo que deben realizarse estudios complementarios para descartar otras causas de los signos y síntomas. Es preferible realizar el estudio de anticuerpos para poder confirmar el diagnóstico, sin embargo, estos no siempre están presentes en todas las fases de la enfermedad.

Múltiples formas de la encefalitis autoinmune son manifestaciones paraneoplásicas, por lo que dentro de los exámenes complementarios que deben realizarse, destacan el cribado para detectar diferentes tipos de tumores.

Cabe destacar de igual manera que la encefalitis autoinmune puede ser recidivante, por lo que siempre debe llevarse un seguimiento oportuno de cada paciente.

Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies, Over the last 15 years it has become clear that rare but highly recognizable diseases of the central nervous system (CNS), including newly identified forms of limbic encephalitis and other encephalopathies, are likely to be mediated by antibodies (Abs) to CNS proteins. The Abs are directed against membrane receptors and ion channel-associated proteins that are expressed on the surface of neurons in the CNS, such as N-methyl D-aspartate receptors and leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein like 2, that are associated with voltage-gated potassium channels. The diseases are not invariably cancer-related and are therefore different from the classical paraneoplastic neurological diseases that are associated with, but not caused by, Abs to intracellular proteins. Most importantly, the new antibody-associated diseases almost invariably respond to immunotherapies with considerable and sometimes complete recovery, and there is convincing evidence of their pathogenicity in the relatively limited studies performed so far. Treatments include first-line steroids, intravenous immunoglobulins, and plasma exchange, and second-line rituximab and cyclophosphamide, followed in many cases by steroid-sparing agents in the long-term. This review focuses mainly on N-methyl D- aspartate receptor- and voltage-gated potassium channel complex-related Abs in adults, the clinical phenotypes, and treatment responses. Pediatric cases are referred to but not reviewed in detail. As there have been very few prospective studies, the conclusions regarding immunotherapies are based on retrospective studies (Gastaldi et al, 2016).

Las diferentes encefalopatías como la encefalitis límbica están mediada mayormente por anticuerpos a las proteínas en el sistema nervioso central, que están dirigidos contra los receptores de membrana, así como también a las proteínas asociadas a los canales iónicos que se expresan en la superficie de las neuronas, como lo es el receptor de N-metil D-aspartato.

La respuesta a las inmunoterapias es excelente, con una recuperación importante y veces casi completa. Los tratamientos de primera línea incluyen esteroides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis; de segunda línea incluyen al rituximab y ciclofosfamida.

La revisión se enfocó en principalmente en los anticuerpos relacionados con el complejo de canales de potasio dependientes del receptor de aspartato de N-metil-D y del voltaje en adultos, los fenotipos clínicos y las respuestas al tratamiento.

A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, Encephalitis is a severe inflammatory disorder of the brain with many possible causes and a complex differential diagnosis. Advances in autoimmune encephalitis research in the past 10 years have led to the identification of new syndromes and biomarkers that have transformed the diagnostic approach to these disorders. However, existing criteria for autoimmune encephalitis are too reliant on antibody testing and response to immunotherapy, which might delay the diagnosis. We reviewed the literature and gathered the experience of a team of experts with the aims of developing a practical, syndrome-based diagnostic approach to autoimmune encephalitis and providing guidelines to navigate through the differential diagnosis. Because autoantibody test results and response to therapy are not available at disease onset, we based the initial diagnostic approach on neurological assessment and conventional tests that are accessible to most clinicians. Through logical differential diagnosis, levels of evidence for autoimmune encephalitis (possible, probable, or definite) are achieved, which can lead to prompt immunotherapy (Francesc Graus et al, 2016).

La encefalitis es un trastorno de diagnóstico diferencial complejo. El avance en la tecnología biomédica ha colaborado en la investigación de estos nuevos síndromes, pero para encefalitis autoinmune dependen demasiado de las pruebas de anticuerpos y la respuesta a la inmunoterapia, lo que podría retrasar el diagnóstico.

Esta revisión se realizó con enfoque de diagnóstico inicial en la evaluación neurológica y las pruebas convencionales basados en la experiencia de un equipo de expertos; proporcionando una guía con pautas de un diagnóstico diferencial lógico.

Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. Detection of autoantibodies against neuronal surface antigens and their correlation with the pattern and severity of symptoms led to the definition of new autoimmune-mediated forms of encephalitis and was essential for the initiation of immunotherapies including plasma exchange. The elimination of autoantibodies using selective immunoadsorption (IA) is a pathophysiologically guided therapeutic approach but has not yet been evaluated in a separate analysis. (Köhler W. et al, 2017)

La detección de autoanticuerpos contra antígenos de superficie neuronal y su correlación con el patrón y la gravedad de los síntomas, demostró una nueva definición de diversos tipos de encefalitis mediada por autoinmunidad, siendo esencial el inicio oportuno de inmunoterapias, incluido el intercambio de plasma. La eliminación de autoanticuerpos mediante inmunoadsorción selectiva es un enfoque terapéutico guiado, pero aún sin analizar.

Autoimmune encephalopathies, Over the past 10 years, the continual discovery of novel forms of encephalitis associated with antibodies to cell- surface or synaptic proteins has changed the paradigms for diagnosing and treating disorders that were previously unknown or mischaracterized. We review here the process of discovery, the symptoms, and the target antigens of 11 autoimmune encephalitic disorders, grouped by syndromes and approached from a clinical perspective. Anti-N- methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, several subtypes of limbic encephalitis, stiff-person spectrum disorders, and other autoimmune encephalitides that result in psychosis, seizures, or abnormal movements are described in detail. We include a novel encephalopathy with prominent sleep dysfunction that provides an intriguing link between chronic neurodegeneration and cell-surface autoimmunity (IgLON5). Some of the caveats of limited serum testing are outlined. In addition, we review the underlying cellular and synaptic mechanisms that for some disorders confirm the antibody pathogenicity. The multidisciplinary impact of autoimmune encephalitis has been expanded recently by the discovery that herpes simplex encephalitis is a robust trigger of synaptic autoimmunity, and that some patients may develop overlapping syndromes, including anti-NMDAR encephalitis and neuromyelitis optica or other demyelinating diseases (Leypoldt, Armangue and Dalmau, 2015).

Muchos trastornos neurológicos autoinmunes eran desconocidos hasta ahora, esto ha cambiado el paradigma del diagnóstico y tratamiento; en esta revisión se describe detalladamente la encefalitis del receptor anti-N-metil-d-aspartato y varios subtipos de encefalitis límbica, se analizan los mecanismos celulares y sinápticos que confirman la patogenicidad de los anticuerpos y el impacto multidisciplinario de estos desórdenes autoinmunológicos.

Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment, Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDAR) receptor encephalitis is a form of encephalitis occurring primarily in women and associated with antibodies against NR1 or NR2 subunits of the NMDAR receptor. As a potentially treatable differential for symptoms and signs seen in neurology and psychiatric clinics, clinicians practicing across the lifespan should

be aware of this form of encephalitis. Common clinical features include auditory and visual hallucinations, delusions, behavioral change (frequently with agitation), impaired consciousness, motor disturbance (ranging from dyskinesia to catatonia), seizures, and autonomic dysfunction. We present a review of the literature on the disorder, including its clinical presentation, differential diagnosis, epidemiology, treatment and prognosis (Barry et al, 2015).

En la encefalitis del receptor anti-N-metil-D-aspartato, que ocurre principalmente en mujeres y está asociada con anticuerpos del receptor mencionado; las características clínicas comunes son muy variables tanto en neurológicas como psiquiátricas, manifestadas desde alucinaciones auditivas y visuales hasta disfunción autonómica.

Esta revisión proporciona la presentación clínica, diagnóstico diferencial, epidemiología, tratamiento y pronóstico de este trastorno.

Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 92 cases, Therapeutic plasma exchange (TPE) is a procedure that reduces amount of circulating antibodies in patients through filtration for the treatment of neurologic diseases in which autoimmunity plays a major role. We reviewed the medical records of 92 neurologic patients who had been consecutively treated by TPE between June 2000 and April 2011 at Ankara University School of Medicine, Neurology Department and The Apheresis Center. Neurological indications included myasthenia gravis (MG, 16 patients), Guillain-Barre syndrome (GBS, 37 patients) and miscellaneous diseases (39 patients). The median TPE session number was 5 with a range of 1–8; total number of TPE procedures in all cases was 454. All MG patients improved with TPE during their hospitalization time. Regarding GBS, nearly 67% of the patients improved early, during their hospitalization time, either. In our series, 25% of GBS cases died because of dysautonomia. TPE was not effective in the treatment of the patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic polyneuropathy, toxic polyneuropathy, mononeuropathy multiplex in the case series. During the TPE procedures, 4 patients had hypotension and total number of the procedures was 21 in those patients. One patient had urticaria in only one session of total 5 TPE procedures. Two patients had septicemia; the first one had 3 and the second had 5 TPE procedures; both septic cases died. In conclusion, TPE is an effective treatment in neurologic diseases that autoimmunity plays an important role in the pathogenesis (Sorgun, y otros, 2013).

El recambio plasmático terapéutico es un procedimiento cuyo objetivo consiste en disminuir la cantidad de anticuerpos circulantes en el suero. Se utiliza en pacientes con condiciones neurológicas autoinmunes. Se realizó un estudio cohorte en el que se estudiaron un total de 92 casos de pacientes con diagnósticos de enfermedades del sistema nervioso autoinmunes.

Adjunct Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report and Review of Literature, NMDARs are ligand-gated cation channels localized in postsynaptic membranes that play a role in synaptic transmission. Encephalitis associated with anti- NMDAR antibodies was first described in a cohort of 12 women by Dalmau et al. This syndrome is considered a paraneoplastic limbic encephalopathy often associated with ovarian teratomas usually presenting with memory deficits, psychiatric symptoms, and seizures. The presence of anti-NMDAR autoantibodies in serum or cerebrospinal fluid is specific for this novel and underdiagnosed disorder. Although central nervous system (CNS) paraneoplastic conditions are considered autoimmune in nature, neither immunosuppressive nor antitumor therapies are beneficial in most cases. However, 65% of patients with anti-NMDAR encephalopathy respond to immunosuppressive therapy and show full or near-full recovery, classifying it as a treatable and potentially reversible paraneoplastic encephalopathy (Mirza, y otros, 2011).

Los receptores NMDAR son canales de cationes localizados en las membranas postsinápticas, que se ven involucradas en la transmisión sináptica. Esta variedad de encefalitis es considerada un síndrome paraneoplásico, y está frecuentemente asociado a teratomas ováricos. Presenta un cuadro de síntomas neuropsiquiátricos, que suelen confundirse con brotes psicóticos. La presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el líquido cefalorraquídeo o en el suero es específico para esta condición.

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is increasingly encountered in the ICU. The cascade of events initiating anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody formation may involve an infectious trigger particularly in the setting of teratoma. Following a prodrome, most patients develop psychiatric symptoms followed by movement disorder. Classical, psychiatric, and catatonic phenotypes may be distinguished based on the presence and severity of symptoms. Early immunotherapy and low initial cerebrospinal fluid inflammation are independent predictors of positive outcomes in ICU patients. Concomitant organ failure, status epilepticus, and the identification of a tumor did not influence outcome in critically ill patients.

Supportive care in the ICU includes management of various manifestations of dyskinesia, status epilepticus, autonomic disorders, and the need for general sedation. Common treatment strategies and limitations are discussed including the emerging role of bortezomib. (Ron R. Neyens, George E. Gaskill, Julio A. Chalela, 2018)

La encefalitis autoinmune que ocurre tanto como una entidad paraneoplásica como no paraneoplásica, este síndrome neurológico se presenta en fases: prodrómica, psiquiátrica, trastorno del movimiento y trastornos de la conciencia, pero la secuencia puede variar. Los trastornos del movimiento afectan hasta el 86% de los pacientes y son heterogéneos, las convulsiones ocurren en hasta el 76% de los pacientes, que progresa desde la psicosis, con déficits de memoria, lenguaje y convulsiones a un estado de con características catatónicas. Los reportes de LCR de estos usuarios con encefalitis fue 1-4% positivo ante anticuerpos anti NMDAR; la forma paraneoplásica se refiere hasta 59% asociado con tumor en mujeres, típicamente teratoma de ovario y un 5% en varones. El manejo en UCI comprende de cuidados de apoyo como: el soporte ventilatorio mecánico, manejo de síntomas, modulación inmunológica y cuidados de resección del tumor. Los esteroides son la piedra angular de la terapia inicial y se usan concomitantemente con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.

#### **2.4 Antecedentes Nacionales**

Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDAR Reporte de caso, La encefalitis por anticuerpos antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es un síndrome autoinmune que fue descrito por primera vez en 2007 por Josep Dalmau. Fue caracterizado originalmente como un evento paraneoplásico asociado con un teratoma de ovario. En el presente trabajo se revisa el caso de una paciente con un cuadro clínico polimorfo, en el cual no sólo hubo síntomas fuera de los síndromes psiquiátricos más frecuentes, sino que además contaba con una característica particularmente retardadora: psicosis que no respondía a los tratamientos instaurados (Barquero-Madrigal, 2016).

La encefalitis autoinmune es una patología de recién diagnóstico y se asocia a enfermedades paraneoplásicas. El cuadro clínico es variable y en caso de síndromes psiquiátricos frecuentes como por ejemplo psicosis, no responden oportunamente a los tratamientos usualmente utilizados.

Se presenta el caso de una usuaria de 16 años ingresada al servicio de psiquiatría que no respondió al tratamiento y persistencia de desorganización conductual, psicosis y delirio

durante su internamiento, el resultado confirmado fue muestras positivas por anticuerpos anti NMDAR.

Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato: presentación de un caso, Dentro del espectro de encefalopatías rápidamente progresivas, pero potencialmente reversibles, tenemos a las autoinmunes. Los anticuerpos contra el receptor N–metil–D–aspartato (NMDAR) han sido asociados con una forma de encefalitis subaguda, que suele tener mayor incidencia en niñas y adolescentes.

Caso clínico: Paciente de 9 años sin antecedentes patológicos conocidos (peri o postnatales), con un desarrollo psicomotor dentro de límites normales, quien consulta al servicio de emergencias con historia de crisis convulsivas focales complejas con generalización secundaria. Asociaba a alteraciones de la marcha, mutismo y trastornos del comportamiento en el hogar, así como sueño irregular y agitación psicomotora. Se descartaron los trastornos infecciosos o metabólicos. Se documentó la presencia de anticuerpos contra el receptor de NMDAR, como parte de una encefalitis autoinmune no asociada a neoplasia.

Conclusiones: El análisis diferencial de encefalopatías subagudas en la población joven, implica un enfoque diagnóstico adicional hacia la búsqueda de autoinmunidad. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDAR confiere un diagnóstico de importancia clínica, al ser una condición relativamente reversible y tratable con un abordaje oportuno ( Gutiérrez A, Barboza M, 2013).

La alteración del estado de consciencia agudo en niñas y adolescentes, es de muy rápida evolución, pero tratados correctamente pueden revertir esta condición; descartando una causa infecciosa, metabólica o paraneoplásica, la búsqueda hacia un trastorno autoinmune conlleva una orientación hacia un diagnóstico diferencial en esta población .

La presencia de anticuerpos contra el receptor de N–metil–D–aspartato (NMDAR) confirman el diagnóstico brindando un manejo expedito en esta patología. Se hace mención a un caso de una usuaria de 9 años que se evidenció la presencia de anticuerpos contra el receptor de NMDAR, como parte de una encefalitis autoinmune no asociada a neoplasia.

Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el período de febrero 2013 a noviembre 2018, la encefalitis autoinmune describe un trastorno inflamatorio cerebral mediado por anticuerpos contra proteínas, receptores, y canales iónicos de la superficie sináptica

neuronal. El presente trabajo busca describir la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico al egreso de los pacientes con encefalitis autoinmune (José David Villegas Reyes, 2019).

La encefalitis autoinmune es la inflamación del tejido cerebral mediado por anticuerpos, que causan un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos. Por la clínica, la cual no es específica, es de difícil diagnóstico. La epidemiología en Costa Rica es desconocida, ya que se estima que una gran cantidad de casos son subdiagnosticados. El diagnóstico y tratamiento oportuno son clave para el pronóstico del paciente.

## **2.5 Generalidades Encefalitis Autoinmune**

La encefalitis autoinmune es una inflamación del tejido cerebral mediada por anticuerpos contra proteínas de superficie de las células del sistema nervioso, canales iónicos o receptores celulares. Los anticuerpos se unen a los epítopes extracelulares de las proteínas y causan disfunción neuronal reversible. Se trata de una condición recientemente descrita, y su fisiopatología aún es desconocida (Dalmau and Graus, 2018).

En el año 1960, Brierley, Corsellis, Hierons y Nevin describen el cuadro de encefalitis como un cuadro subagudo con manifestaciones por alteración en el sistema límbico. Ocho años más tarde, se le da el nombre de “encefalitis límbica”. Posteriormente, se empezó a utilizar el término para agrupar una serie de enfermedades con cuadros similares. Las enfermedades agrupadas bajo el término “encefalitis límbica” compartían al menos tres características: un proceso inflamatorio que afectaba principalmente lóbulos temporales mediales y la corteza orbitofrontal, ausencia de un agente patógeno identificable, y la progresión rápida en crisis convulsivas, trastornos psiquiátricos y alteraciones en la memoria y conciencia (Barquero-Madrigo, 2016).

Con el avance de la tecnología y los estudios que se han realizado, la nomenclatura de la enfermedad ha ido evolucionando. Actualmente el término “encefalitis límbica” está siendo reemplazado por encefalitis autoinmune (Barquero-Madrigo, 2016). Santiesteban, en su publicación “encefalitis sinápticas autoinmunes” las define como:

“Un grupo de encefalitis que se producen con o sin la asociación de cáncer, responden a la inmunoterapia y van desde la disfunción límbica hasta una encefalopatía multifocal o difusa. En contraste con la clásica encefalitis paraneoplásica en la que los antígenos diana son intracelulares y parecen estar mediados por mecanismos citotóxicos de las células T, este nuevo

grupo de trastornos se asocia con autoantígenos que se encuentran en la superficie celular o en la porción sináptica y parecen estar directamente mediados por anticuerpos.” (Santiesteban-Velazquez and Merayo-Llanes, 2011)

Según Dalmau y Graus, se estima una incidencia anual de encefalitis en general de 5 a 8 casos por cada 100,000 personas. Y que entre el 40 y 50% de casos, no hay una causa establecida. Las encefalitis de tipo autoinmune con la tercera causa más común de encefalitis, precedida por las encefalitis de causa viral y la encefalomiелitis aguda diseminada, el cual usualmente es una condición que se desarrolla posterior a un cuadro infeccioso. La incidencia exacta de la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti-NMDAR no se conoce, empero se considera que es más común de lo que se pensaba, debido a la gran cantidad de casos descritos (Barquero-Madrigal, 2016).

Sin embargo, la morbi-mortalidad asociada a la patología, los requerimientos de internamientos prolongados en unidades de cuidados intensivos y la necesidad de terapias de alto costo, ha generado cierto interés dentro del cuerpo médico en el tema de diagnóstico y manejo de pacientes (Mariño, y otros, 2019).

Las encefalitis mediadas por anticuerpos no tienen un pico de edad específico, sin embargo, la prevalencia de casos según la edad varía dependiendo del tipo de encefalitis autoinmune del que se trate. La encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR), es más común en niños y adultos jóvenes, sin embargo, no se limita a este grupo etario (Dalmau & Graus, 2018).

La mayoría de los casos de encefalitis autoinmune ocurren sin evidencia de un proceso autoinmune desencadenante de fondo. Sin embargo, se conocen dos posibles causantes potenciales, entre los que destacan los tumores. Los tumores que desencadenan una respuesta autoinmune contienen tejido nervioso, o las células tumorales expresan proteínas neuronales diana para los autoanticuerpos. Se cree que la expresión de estas proteínas tiene un papel importante en la respuesta autoinmune del cuerpo, no obstante, el mecanismo exacto no se conoce (Dalmau and Graus, 2018)

## **2.6 Neurofisiología Básica**

El sistema nervioso de las especies superiores tiene la capacidad de almacenar información sensitiva recibida durante experiencias pasadas, está compuesto por células especializadas cuya finalidad es recibir los estímulos sensitivos y transmitirlos a los órganos efectores, quienes

coordinados perfectamente mantienen la homeostasis en el cuerpo humano. (Richard Snell, 2014, p 2)

El sistema nervioso se divide en dos principales: sistema nervioso central que consta de encéfalo y médula espinal, que son los principales centros en los que se produce la correlación y la integración de la información nerviosa. Está compuesto por un gran número de células nerviosas excitables y sus prolongaciones llamadas neuronas. (Richard Snell, 2014, p 2)

El interior del sistema nervioso central está organizado en sustancia gris, que consta de los cuerpos de las neuronas y la sustancia blanca que la constituye las fibras nerviosas ambas incluidas en la neuroglia. El sistema nervioso periférico son los nervios craneales y raquídeos que constan de fascículos de fibras nerviosas o axones que contribuyen a la información desde y hasta el sistema nervioso central junto a sus ganglios asociados. (Richard Snell, 2014, p 2)

El encéfalo está en la cavidad craneal, rodeado por las meninges y por el líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo. Tiene tres divisiones principales, que de manera ascendente a partir de la médula son: el rombencéfalo, mesencéfalo y prosencéfalo. (Richard Snell, 2014, p 4)

El cerebro es la mayor parte del encéfalo, consta de dos hemisferios cerebrales que se conectan a través del cuerpo calloso, la corteza cerebral está moldeada por circunvoluciones separadas por surcos y estos son utilizados para subdividir la superficie del hemisferio en lóbulos. Dentro del hemisferio hay una sustancia blanca que contiene los núcleos o ganglios basales. (Richard Snell, 2014, p 10)

La neurona es la célula nerviosa con todas sus prolongaciones, son células excitables especializadas para la recepción de estímulos y la conducción del impulso nervioso, estas se encuentran en el encéfalo, médula espinal y ganglios basales. (Richard Snell, 2014, pp 34)

Las neuronas poseen una morfología definida y que se compone de cuatro partes: el núcleo que contiene la información genética, el pericarion que es el espacio que rodea al núcleo y compone el cuerpo celular (se encuentran los orgánulos de la neurona, como ribosomas libres, el retículo rugoso, el aparato de Golgi). Las dendritas que son prolongaciones del citoplasma de la célula y envueltas en una membrana plasmática desprovista de mielina, contienen orgánulos y vesículas que permiten la interconexión y sinapsis y el axón que una prolongación tubular del cuerpo de la neurona, cubierta de mielina y abundante en microtúbulos, que permite el paso del estímulo eléctrico de un extremo a otro de la célula. (Richard Snell, 2014, pp 35-42)

La membrana axonal tiene propiedades que le permiten conducir el impulso nervioso, esa información se codifica mediante la frecuencia de los potenciales de acción en cada neurona de manera individual, así que mediante la distribución y número de neuronas es que se activan dichos potenciales de acción en cada nervio. (Richard Snell, 2014, p 45)

Aquellas células que son capaces de generar y conducir potenciales de acción, que incluyen tanto células nerviosas como musculares, se dice que tienen una membrana excitable. Cuando una célula de membrana excitable se encuentra en reposo, es cuando no está generando impulsos; el citosol a lo largo de la superficie interna de la membrana tiene cargas negativas comparado con la parte externa de la membrana, esta diferencia de cargas eléctricas a través de la membrana se le llama el potencial de membrana en reposo. El potencial de acción es cuando el interior de la membrana se carga positivamente con respecto al exterior. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

Las sustancias químicas que forman la membrana son: el agua que es el principal componente del líquido intracelular o citosol, así como el líquido extracelular. Los iones o átomos cargados eléctricamente se disuelven en esta agua y son los responsables de los potenciales de reposo y de acción. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

La molécula de agua tiene desigual distribución de la carga eléctrica, sus dos átomos de hidrógeno y el átomo de oxígeno están unidos de forma covalente o comparten electrones siendo una molécula con polaridad eléctrica hace que el agua sea un solvente efectivo para otras moléculas cargadas. Los iones tienen una carga neta eléctrica, la unión iónica se da cuando los átomos se encuentran cargados de forma opuesta, los iones con cargas netas positivas se les llama cationes, mientras que los iones con carga neta negativa se les llama aniones. Los iones son los principales portadores de carga involucrados en la conducción eléctrica en los sistemas biológicos, incluyendo la neurona. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

La membrana neuronal consiste en una bicapa fosfolipídica que de forma efectiva separa el citosol neuronal del LEC, así como mantiene las cargas estables en la membrana. Los potenciales de acción y de reposo dependen de proteínas especiales que atraviesan esta bicapa. Estas proteínas proveen de rutas para los iones que cruzan la membrana neuronal y estas moléculas proteicas derivan del ensamblaje de varias combinaciones de 20 aminoácidos diferentes. Las proteínas son sintetizadas por los ribosomas del cuerpo neuronal. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

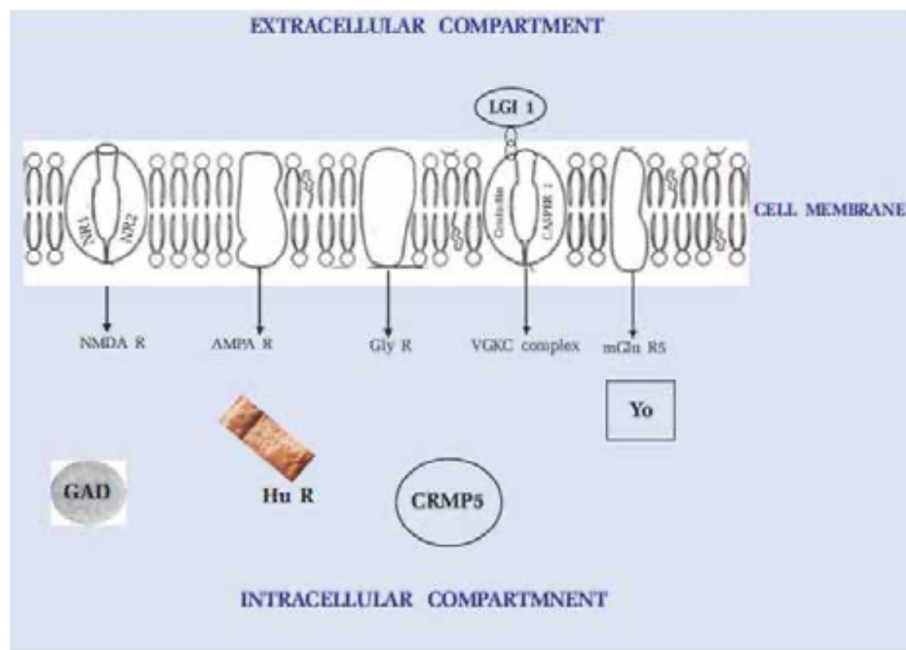
La superficie expuesta de una proteína puede ser muy heterogénea químicamente, los canales proteicos son los tipos de proteínas incorporadas en la membrana, que orientan sus

porciones hidrofóbicas dentro de la membrana y sus extremos hidrofílicos hacia el ambiente acuoso en cada extremo. Un ejemplo de canales proteicos son los canales iónicos, para que un canal funcional cruce una membrana requiere que se ensamblen 4-6 subunidades de proteínas, para formar un poro entre ellas, son específicos con diferentes propiedades y cada uno está definido por el diámetro del poro y la selectividad de iones; existen canales selectivos para el paso exclusivo de sodio, potasio y calcio. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

Otra propiedad importante para muchos de los canales es la cinética, ya que con esta propiedad pueden estar abiertos o cerrados, según cambios en el microambiente local de la membrana.

Las bombas iónicas son enzimas que usan la energía liberada de la ruptura del ATP para transportar ciertos iones a través de la membrana, son proteínas de membrana que se ensamblan usualmente en contra de algún gradiente de energía y tienen un papel crítico en la señalización neuronal. (Gabriel Torrealba Acosta, 2012)

Figura 1: Diagrama de antígenos de superficie



**Fig. 1: Diagram showing cell surface antigens (NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2 etc.) intracellular synapse-related (GAD, ampiphysin) and intracellular (anti-Hu, anti-CRMP5, anti-Yo etc.) NMDA R-N methyl D Aspartate receptor, VGKC- voltage-gated potassium channel complex –complex, LGI1- Leucine-rich Glioma inactivated, CASPR2- Contactin-associated protein-2, AMPA-R- Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, Gly**

Fuente: (Khadilkar et al 2017, p 62.)

### **2.6.1 Neurotransmisores**

Según José Luis Quintanar Stephano, 2013: “ se llaman neurotransmisores a las moléculas liberadas por despolarización de la membrana presináptica que afectan a la membrana postsináptica mediando la comunicación química neural. Los criterios para que una sustancia sea considerada un neurotransmisor son los siguientes:

- a) Ser sintetizada por la neurona presináptica y almacenar se en las vesículas sinápticas.
- b) Ser inducida su liberación por el estímulo neural fisiológico.
- c) Contar con mecanismos efectivos para la eliminación de su acción (recaptación en el terminal neural, difusión al espacio sináptico, degradación enzimática).”

Los principales neurotransmisores son aminoácidos, aminas y péptidos.

### **2.6.2 Neuronas Aminoacidérgicas.**

Los aminoácidos glutamato (Glu), glicina (Gly ) y ácido gamma aminobutírico (GABA) sirven como neurotransmisores en la mayoría sinapsis del sistema nervioso central, pero específicamente GABA para las neuronas que lo utilizan como neurotransmisor. En las terminales axonales glutamatérgicas el transportador de glutamato puede concentrar glutamato dentro de las vesículas sinápticas, permite que neuronas las glutamatérgicas lo utilizan como neurotransmisor. (José Luis Quintanar Stephano, 2013)

El precursor del GABA es el glutamato y el ácido glutámico descarboxilasa es la enzima que lo sintetiza. Las neuronas GABAérgicas son la principal fuente de inhibición sináptica en el sistema nervioso, por lo que en un solo paso químico el principal neurotransmisor excitatorio se convierte en el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro.

### **2.6.3 Canales activados por aminoácidos**

Los canales activados por aminoácidos median la mayor parte de la transmisión sináptica en el SNC, la selectividad de los canales iónicos determina si producen excitación o inhibición y la conductancia de los canales abiertos ayuda a determinar la magnitud de sus efectos. Todas estas características son resultado directo de la estructura molecular de los canales (Gabriel Torrealba Acosta, 2012).

**Canales de Glutamato:** existen tres subtipos de receptores de glutamato que llevan el nombre de sus agonistas: AMPA, NMDAR, y kainato. Cada uno de estos es un canal iónico activado por glutamato. El receptor de AMPA y de NMDAR median el grueso de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro.

Los receptores de kainato también existen a lo largo del cerebro, pero sus funciones no son claras. Y los receptores de AMPA son permeables tanto al  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$ , la mayoría de ellos no son permeables al  $\text{Ca}^{2+}$ .

Los receptores de AMPA coexisten con receptores de NMDAR en muchas sinapsis del cerebro por lo que la mayoría de potenciales postsinápticos excitatorios (PPEs) mediados por glutamato tienen componentes de ambos tipos de receptores.

Los receptores de NMDAR también causan excitación de la célula mediante la entrada de  $\text{Na}^+$ , pero difieren de los receptores de AMPA en dos elementos: los receptores de NMDAR son permeables al  $\text{Ca}^{2+}$  y la corriente iónica de entrada a través de receptores de NMDAR es voltaje dependiente.

A nivel postsináptico, el  $\text{Ca}^{2+}$  puede activar muchas enzimas, regular la apertura de una variedad de canales y afectar la expresión genética. En cantidades excesivas el  $\text{Ca}^{2+}$  incluso puede disparar la muerte celular; por lo que la activación de receptores de NMDAR puede causar cambios difusos y duraderos en la neurona postsináptica y en la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales de NMDAR causando cambios que lleven a memoria de largo plazo (Gabriel Torrealba Acosta, 2012).

## **2.7 Encefalitis Autoinmune Mediada Por Anticuerpos Anti-NMDAR**

Los efectos patogénicos de los anticuerpos varían dependiendo del subtipo de encefalitis autoinmune, pero siempre van a estar presentes. En el caso de la encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-NMDAR tiene un efecto de internalización de receptores (Dalmau & Graus, 2018).

El receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es una proteína en el tejido cerebral que ayuda a controlar pensamientos, el humor y estado de ánimo y los movimientos. Es por esta razón que cuando se generan anticuerpos contra esta proteína, las manifestaciones clínicas son principalmente síntomas neuropsiquiátricos (Irani, 2019).

El NMDAR es un receptor inotrópico de glutamato, compuesto por tres subunidades: GluN1, que es un sitio de unión de glicina, GluN2, sitio de unión del glutamato, y GluN3, la cual se une con GluN1 y forma un complejo sensible a la glicina que no requiere de glutamato para funcionar (Barquero-Madrigal, 2016).

Los NMDAR pertenecen a la familia de canales iónicos activados por glutamato, que tiene como exclusiva función la regulación del calcio neuronal, acoplado a la despolarización celular a numerosas cascadas de transducción de señales intracelulares esenciales para la supervivencia neuronal, la sinaptogénesis y la memoria conductual a largo plazo. (Stanley et al, 2018, p B)

Cada subunidad a su vez tiene un dominio extracelular amino terminal, en el cual se encuentran los sitios de control alostérico, tres dominios transmembrana, un asa que contribuye a la formación del canal iónico, un residuo de asparagina, necesario para el filtro de selectividad, y un dominio intracelular carboxilterminal (Barquero-Madrigal, 2016)

Las subunidades se ensamblan en el retículo endoplásmico para crear canales de funcionamiento único con diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas en función de su composición. Además, la actividad neuronal impulsa el tráfico de la membrana NMDAR y la difusión lateral entre los sitios sinápticos y extrasinápticos para regular la eficacia sináptica y la plastipotenciación a largo plazo, el correlato celular de la memoria conductual a largo plazo. El papel de los autoanticuerpos NMDAR, en investigaciones recientes han demostrado que los anticuerpos de pacientes diagnosticados con encefalitis anti-NMDAR se dirigen al dominio extracelular de la subunidad GluR1 e inducen selectivamente la internalización del receptor. Esta internalización de NMDAR dependiente de anticuerpos causa una reducción drástica de la afluencia de calcio neuronal y disminuye las corrientes sinápticas dependientes del receptor, que se correlacionan directamente con el líquido cefalorraquídeo y los títulos de anticuerpos séricos. (Staley et al, 2018,p B)

## **2.8 Mecanismo Fisiopatológico**

Los mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad no se conocen, sin embargo, existen tres teorías de cómo funciona la enfermedad y por qué afecta los receptores NMDAR.

La primera teoría es la inmunidad para neoplásica, la cual tiene sentido únicamente en los casos donde el paciente tiene algún tumor. La explicación es que un agente patógeno, ya sea virus o bacteria, interactúe con el tumor e infecte las células tumorales, activando la inmunidad

innata. Posteriormente, la presentación de los antígenos tumorales lleva a la maduración de linfocitos B autorreactivos. Posteriormente, la barrera hematoencefálica se vuelve permeable a los linfocitos autorreactivos, y se da la producción de autoanticuerpos en el sistema nervioso central. En este caso, la encefalitis mediada por anticuerpos anti NMDAR sería un síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (Barquero-Madrigal, 2016).

La segunda teoría propuesta es el mimetismo molecular; esta sugiere que no hay relación entre el patógeno y células tumorales. Esta propone que los antígenos del agente patógeno son molecularmente similares al receptor NMDAR, o partes de este. Esto lleva a que se de una reacción cruzada, en la que los anticuerpos que inicialmente debían atacar el agente patógeno atacan los receptores NMDAR (Barquero-Madrigal, 2016).

La tercera propuesta explica la producción de anticuerpos contra NMDAR que existen en otros sitios además del sistema nervioso central. Estos receptores también pueden encontrarse en la membrana de las células renales, células de las glándulas paratiroides, osteoclastos, osteocitos, células beta del páncreas, cardiomiocitos, células pulmonares, megacariocitos y células sanguíneas. Propone que, en condiciones normales, la tolerancia inmunológica permite que los anticuerpos existentes contra NMDAR no generen ninguna respuesta inmunológica, pero que en el momento que algún tejido sufre alguna infección, ya la tolerancia inmunológica no es efectiva y no logran detener la acción de los anticuerpos. Posteriormente, penetran la barrera hematoencefálica por la expansión clonal (Barquero-Madrigal, 2016).

## **2.9 Manifestaciones Clínicas**

Respecto a la presentación clínica, la encefalitis autoinmune se ha asociado a un cuadro de síntomas neuropsiquiátricos. El cuadro clínico suele progresar rápidamente en un período de días o semanas. Cerca del 60% de los pacientes con encefalitis autoinmune presentan fiebre leve, malestar general y cefalea. Se estima que un 5% de los pacientes puede mantenerse asintomático (Dalmau and Graus, 2018). En pacientes niños y adultos jóvenes, es más frecuente la encefalitis por anticuerpos anti NMDAR, y tiene una relación 4:1, siendo más prevalente en el sexo femenino.

El curso clínico varía en secuencia y gravedad, con una progresión de neuropatología cortical y subcortical superpuesta. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, incluyendo alteraciones cognitivas y del lenguaje fluctuantes, irritabilidad, ansiedad y labilidad del estado de ánimo, con un empeoramiento de los síntomas psiquiátricos durante días o semanas. (Neyens et al, 2018, p1516)

Figura 2: Síntomas Encefalitis NMDAR

**TABLE 3. Symptoms of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis (2, 8, 9)**

Domain	Signs/Symptoms
Cognitive	Disorientation, inattentiveness, memory formation and recall impairment, sleep-wake cycle alterations
Language	Anomic aphasia, dysarthria, echolalia, mutism
Psychiatric	Mood lability, irritability, anxiety, apathy, paranoia, mania, illusions, hallucinations, delusions, catatonia
Seizures	Generalized tonic-clonic (most common), partial complex, nonconvulsive
Movement disorders	Orofacial and lingual dyskinesia (characteristic), echopraxia, opisthotonus, chorea, dystonic limb posturing, rigidity, oculogyric crisis, opsoclonus-myoclonus, catatonic posturing
Dysautonomia	Brady- or tachyarrhythmias, paroxysmal hypo- or hypertension, hypo- or hyperventilation, paroxysmal hypo- or hyperthermia, hypersalivation

Fuente: (Neyens et al, 2018, p 1516)

La presentación clínica de la enfermedad puede dividirse en tres etapas (Khadilkar, Soni, Huchche, Patil and Faldu, 2017):

1. **Fase prodrómica:** el paciente tiene datos de infección, fiebre, náuseas, vómitos, anorexia, irritabilidad, insomnio, cefalea y malestar general. Neyens et al (2018, p 1516): “El curso clínico varía en secuencia y gravedad, con una progresión de neuropatología cortical y subcortical superpuesta.” Se precede a las manifestaciones neuropsiquiátricas en 1-2 semanas y se diagnostica erróneamente como una infección del tracto respiratorio superior .
2. **Fase psicótica(temprana)** inmediatamente después de la fase prodrómica, se desarrollan síntomas neuropsiquiátricos: psicosis aguda con alucinaciones (visuales y auditivas), delirios, ideación compulsiva, confusión, amnesia, profundos cambios cognitivos, de comportamiento, con mentalidad fluctuante, concentración deficiente, afasia, apraxia y amnesia tanto retrógrada. Presentan cambios emocionales que incluyen apatía, ansiedad, irritabilidad, depresión, soledad y miedo; con alteraciones en el sueño-ciclo de vigilia. El 70- 80% presentan convulsiones resistentes a las terapias antiepilépticas tradicionales (Neyens et al, 2018, p1516)
3. **Fase que no responde:** presentan mutismo y una actividad motora reducida, (Khadilkar et al 2017). La catatonia, ecopraxia, ecolalia, mirada fija (tronco encefálico intacto), negativismo extremo (resistencia al movimiento pasivo) y posturas distónicas (Neyens et al, 2018, p1516)

**4. Fase hipercinética (tardía):** caracterizada por inestabilidad autónoma y trastornos del movimiento, estas manifestaciones autónomas incluyen alteraciones en presiones sanguíneas, temperaturas centrales fluctuantes, taquicardia o bradicardia, diaforesis, hipersalivación, arritmias cardíacas e hipoventilación central (como resultado de la interrupción del sistema respiratorio ponto-medular, que produce por el bloqueo del receptor de NMDAR en el tronco encefálico y el hipotálamo) (Neyens et al, 2018, p 1516)

También puede cursar con epilepsia autoinmune refractaria, síntomas esquizoides o desórdenes desmielinizantes (Khadilkar et al 2017).

Figura 3: Fenotipos y duración de síntomas Encefalitis NMDAR

**TABLE 4. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Phenotypes and Duration of Symptoms as Proposed by DeSena et al (14)**

Classification	Psychiatric	Seizures	Movement	Catatonia
Type 1: classic	Minimal to ≈50% of the time	≈50% of the time	≈50% of the time	Minimal to ≈50% of the time
Type 2: psychiatric	Most of the time	Minimal	Minimal to ≈50% of the time	Absent or minimal
Type 3: catatonic	Minimal to ≈50% of the time	Minimal to ≈50% of the time	Most of the time	Most of the time

Fuente: (Neyens et al, 2018, p 1516)

Este tipo de encefalitis autoinmune cursa con insomnio, convulsiones, alteraciones motoras, cambios en el comportamiento, agitación, irritabilidad. Puede confundirse con un brote psicótico, ya que puede cursar con alucinaciones y catatonia. En cuestión de días puede progresar a una reducción importante en el habla y la memoria, disquinesias, nivel de conciencia deprimido e inestabilidad del sistema nervioso autónomo (Dalmau & Graus, 2018).

Una vez que se realiza el diagnóstico de la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos anti NMDAR, debe realizarse una búsqueda exhaustiva de algún tumor. La mayoría de los casos es un tumor benigno, pero de igual manera siempre debe buscarse (Irani, 2019). Cerca del 54% de las pacientes femeninas con encefalitis autoinmune, tenían un teratoma ovárico (Dalmau & Graus, 2018). Otros tipos de tumores, aunque son menos comunes que el teratoma ovárico, son el teratoma extra ovárico, tumor testicular, neuroblastoma, linfoma de Hodgkin, cáncer de seno, cáncer de pulmón y cáncer de timo (Newman et al, 2016).

Figura 4: Características clave de los síndromes asociados con anticuerpos de superficie neuronal.

Table 1. Key features of syndromes associated with neuronal surface antibodies				
Antibody	Demographics		Key distinguishing features	Tumour associations
	Age predominance	F:M ratio		
<b>NMDAR</b>	Children and adults <40 years	4:1	Psychiatric features followed by movement disorder (classically orofacial dyskinesia), seizures, encephalopathy and autonomic dysfunction	About 50% of female patients have ovarian teratoma; other tumour associations have been described
<b>LGI1</b>	Older adults	1:2	Faciobrachial dystonic seizures, amnesia, hyponatraemia	<10%: breast, lymphoma, thymoma, thyroid
<b>CASPR2</b>	Older adults	1:9	Sleep disorders (insomnia, sleep-wake cycle disturbance), peripheral nerve hyperexcitability, ataxia	<5%: various tumours
<b>GABA<sub>A</sub>R</b>	Children or adults	1:1	Seizures	30%: thymoma
<b>GABA<sub>B</sub>R</b>	Older adults	1:1.5	Seizures, amnesia	50%: SCLC
<b>AMPA</b>	Older adults	2:1	Amnesia	65%: breast, SCLC, thymoma
<b>DPPX</b>	Adults	1:2	Severe diarrhoea and weight loss, myoclonus, hyperekplexia	<10%: lymphoma

AMPA =  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; CASPR2 = contactin-associated protein-like 2; DPPX = dipeptidyl-peptidase-like protein 6; GABA<sub>A</sub>R =  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor; GABA<sub>B</sub>R =  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptor; LGI1 = leucine-rich glioma-inactivated 1; NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC = small cell lung cancer.

Fuente: (Mark A Ellul et al, 2020, p 390)

## 2.10 Diagnóstico

Según Staley et al 2018 “Depende de la demostración de anticuerpos anti-NMDAR en el suero o LCR en un entorno clínicamente apropiado”. Sólo los anticuerpos IgG en suero (a diferencia de IgA o IgM) son sensibles y específicos para la encefalitis anti-NMDAR mediada por anticuerpos.

Los hallazgos en el LCR son anormales, con una pleocitosis linfocítica leve y / o un aumento moderado de la proteína en el LCR, pero hasta un tercio de los pacientes tienen un LCR completamente normal, pero esto no excluye el diagnóstico. (Mark A Ellul et al, 2020, p 391).

Hallazgos radiográficos. La interpretación de los resultados de neuroimagen en pacientes con encefalitis anti-NMDAR es compleja, dada la amplia heterogeneidad de hallazgos que pueden no correlacionarse bien con la presentación clínica o la gravedad de la enfermedad, en 50-90% de los casos salen sin anormalidades (Mark A Ellul et al, 2020, p 391).

Hallazgos de EEG. El electroencefalograma es importante para descartar convulsiones subclínicas o estado epiléptico no convulsivo, > 90% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan EEG anormal, se puede encontrar un enlentecimiento theta o delta, o enlentecimiento anterior predominante, que suele estar presente en la presentación inicial. Curiosamente, un patrón de EEG denominado "cepillo delta extremo (Mark A Ellul et al, 2020, p 391).

Algunos exámenes de detección con resonancia magnética, tomografía computarizada o ecografía pélvica y transvaginal , para descartar un tumor asociado (Neyens et al 2018)

Figura 5 : Criterios diagnósticos de la encefalitis Autoinmune

**Box 1. Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis<sup>6</sup>**

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met.

- > Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status or psychiatric symptoms.
- > At least one of the following:
  - > new focal CNS findings
  - > seizures not explained by a previously known seizure disorder
  - > CSF pleocytosis
  - > MRI features suggestive of encephalitis.
- > Reasonable exclusion of alternative causes (eg HSV encephalitis).

---

CNS = central nervous symptoms; CSF = cerebrospinal fluid; MRI = magnetic resonance imaging.

Fuente: (Mark A Ellul et al, 2020, p 391)

### **2.11 Diagnósticos Diferenciales**

Entre los diagnósticos diferenciales, por las manifestaciones clínicas de síntomas neuropsiquiátricos, rigidez muscular y disautonomía, deben considerarse diagnósticos como síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno y catatonía letal (Barquero-Madrigal, 2016).

Las condiciones que imitan la EA incluyen otras encefalitis mediadas por el sistema inmunitario, síndrome serotoninérgico, ingestiones tóxicas, porfiria y síndromes paraneoplásicos; en este contexto deben considerarse la historia clínica y el examen físico del

paciente; además las convulsiones de nueva aparición (en particular con síntomas neuroconductuales) en una persona joven se debe plantear la posibilidad. El cuadro clínico característico de un pródromo con síntomas psiquiátricos de nueva aparición debe impulsar una investigación de laboratorio y radiológica para confirmar y descartar el diagnóstico . (Neyens et al, 2018, p1515).

Figura 6 : Diagnósticos diferenciales de Encefalitis Autoinmune por NMDAR

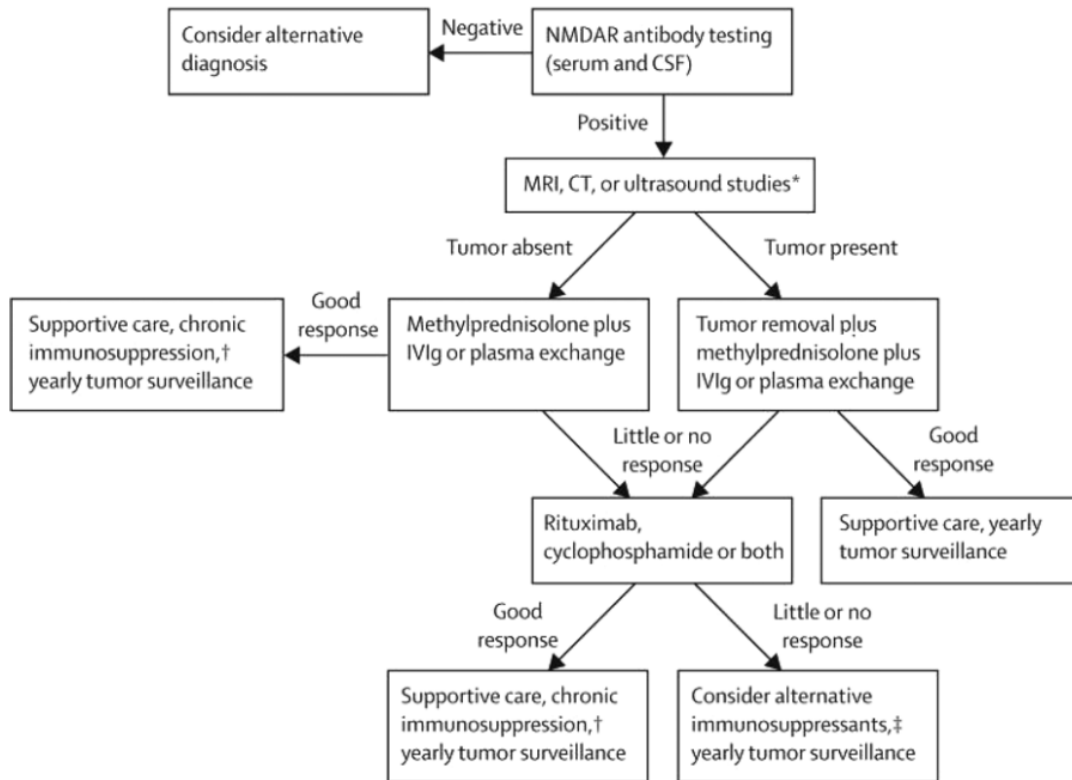
**TABLE 1. Differential Diagnosis of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis**

Paraneoplastic encephalitis
Infectious encephalitis
Other immune-mediated encephalitis
Neuroleptic malignant syndrome
Schizophrenia or other psychosis
Catatonia
Serotonin syndrome
Toxic encephalopathy
Bipolar disorder
Stiff person syndrome
Sepsis
Meningitis
Mitochondrial encephalopathy
Primary dysautonomia
Acute disseminated encephalomyelitis
Cerebral metastasis
Porphyria

Fuente: (Neyens et al, 2018, p 1515)

## 2.12. Manejo Encefalitis NMDAR

Figura 7 : Propuesta del algoritmo de tratamiento de Encefalitis Autoinmune por NMDAR



Fuente: (Staley et al, 2018, p G)

Figura 8: Tratamiento de Encefalitis Autoinmune por NMDAR en UCI

**TABLE 5. Acute Immunotherapies for Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in the ICU (2, 38, 39)**

Agent	Dosage	Adverse Effects	Pearls
Glucocorticoids	Acute: methylprednisolone 1 g daily × 3–5 d  Maintenance: prednisone 60–80 mg (≈ 1 mg/kg) daily, followed by prolonged taper	Infection, weight gain, hyperglycemia, hypertension, osteoporosis, cataracts, insomnia, psychosis, myopathy, peptic ulcers	Maintenance indication and duration not defined
Plasmapheresis (PLEX)	30–40 mL/kg (1–1.5 plasma volumes)/cycle Typically five cycles per treatment (may be repeated)	Hypotension, coagulopathy (replace factors with fresh frozen plasma)	Avoid angiotensin-converting inhibitors during PLEX Schedule concomitant drugs to minimize removal
IVIg	0.4 g/kg daily × five doses (may be repeated)	Infusion reactions, aseptic meningitis, deep vein thrombosis, kidney injury	Premedicate to minimize infusion reactions May cause positive anti-HBV antibodies (product specific)
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> weekly × 4 wk	Infusion reactions, cytopenias, infection	Premedicate to minimize infusion reactions Obtain baseline HBV status (preferably before IVIG); if positive, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> every 4 wk (may delay based on blood counts) × 4–6 mo	Nausea, vomiting, myelosuppression, infection, malignancy, infertility	Infertility less likely in this treatment scenario (higher risk if cumulative dose > 50 g) Low risk of cystitis with low doses Monitor for leukopenia
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup> on 21-d cycle (given on days 1, 4, 8, and 11) × 1–6 cycles	Infusion reactions, cytopenias, neuropathies, heart failure exacerbation, infection, herpes reactivation	Premedicate to minimize infusion reactions Monitor for cytopenias If history of herpes simplex virus, consider antiviral prophylaxis to minimize risk of reactivation Consider subcutaneous injection to minimize risk of adverse events

HBV = hepatitis B virus, IVIG = IV immunoglobulin, PLEX = plasma exchange.

Fuente: (Neyens et al, 2018, p 1519)

## 2.12.1 Recambio Plasmático Terapéutico

### 2.12.1.1 Historia General De La Aféresis

El concepto de eliminación de una sustancia patógena del paciente enfermo se remonta a 1000 años antes de Cristo y la extracción de sangre, se originó a partir de ceremonias religiosas y magia, ya que se pensaba que la enfermedad se debía a causas sobrenaturales. Los brujos, sacerdotes y barberos que exorcizaran los espíritus malignos o los humores, limpiando el cuerpo con sangre para eliminar las toxinas mal definidas y el exceso de líquido restaurando el equilibrio de los humores corporales. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019, p 228).

Desde tiempos bíblicos se compara la similitud de la sangre con el alma, la sangre es el tejido que más se ha vinculo a procesos religiosos o mágicos. Rituales en culturas como los

Aztecas, que la bebían para convertirse en seres más fuertes, los griegos pensaban que fertilizaba la tierra si se regaba con ella y los romanos se daban baños con sangre de buey para renacer espiritualmente. La Medicina Galénica referían que la sangre contenía elementos vitales que debían ser extraídos por medio de sangrías para así retirar humores malignos de la enfermedad (Manuel Marrón Peña, 2017, p 234)

En el año 1200, Ibn-Al-Nafis describe la circulación de la sangre y en 1628, el británico William Harvey la redescubre, generando una revolución terapéutica, ya que para la época los médicos la extraían con fines curativos, pero empezaron a transfundirla con la misma finalidad. En 1656 se hizo por vez primera la administración intravenosa de medicamentos por Christopher Wren y el cirujano inglés Richard Lower, en 1665 usó perros para transfundir sangre con éxito de un ser vivo a otro, luego lo realizó en humanos transfundiéndole la sangre de cordero a Arthur Coga. (Manuel Marrón Peña, 2017, p234)

En 1667 Baptiste Denys, un médico francés registró sus experimentos de transfusiones de sangre de animales (corderos) a seres humanos, incluso relató el primer caso de reacción hemolítica transfusional, todo esto sin éxito, hubieron fallecimientos y demandas en la corte por lo que se prohibió la práctica y atrasó el avance de la Medicina Transfusional por varios siglos. Entre 1873 a 1880, se pensaba que las partículas de grasa de ellas se convertirían en células sanguíneas, por lo que se llegó a utilizar leche humana, de vaca y de cabra como sustituto de la sangre. (Manuel Marrón Peña, 2017, p 234)

En 1908, Alexis Carrel, un cirujano francés, ideó una forma de prevenir la coagulación de la sangre, su método implicó unir una arteria en el donante, directamente a una vena en el receptor con suturas quirúrgicas. Desde 1913 se usaba el aparato de transfusión Kimpton-Brown, que consistía en un cilindro de vidrio gradiente recubierto de parafina con un tubo lateral horizontal para succión, esto antes de usar citrato. En 1914 Albert Hustin, Luis Agote, Richard Lewisohn usaron citrato de sodio para prevenir la coagulación en la recolección de donantes de sangre. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p207)

La práctica de la transfusión de sangre avanzó con el estallido de la Primera Guerra Mundial y el primer depósito de sangre se estableció en Francia; asimismo en la Guerra Civil Española, con el aumento en el número de donantes de sangre y establecimientos de depósitos a gran escala, se introdujo a la práctica médica civil. Los primeros depósitos de sangre del hospital fueron establecidos por Serge Yudin en Rusia; luego se establecieron bancos de sangre

hospitalarios y comunitarios en los Estados Unidos y el almacenamiento de sangre se practicó ampliamente en las naciones más importantes. La Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre se fundó en 1935. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p 207)

Con la perspectiva de la Segunda Guerra Mundial, la Oficina de Guerra tomó la decisión de determinar el grupo sanguíneo de cada miembro de las Fuerzas del Servicio Militar y emitió todas las unidades médicas con el equipo necesario para la transfusión. Se estableció el Servicio de Transfusión de Sangre del Ejército y el Depósito de Suministro de Sangre del Ejército, finalizada la misma se demostró el éxito de la recolección de sangre por lo que se creó los Servicios Nacionales de Transfusión de Sangre. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p 207)

La sangre se puede separar en glóbulos rojos y plasma, este último se puede congelar por separado y descomponerse en sus diferentes fracciones: fibrinógeno, gammaglobulina y albúmina. El desarrollo de los plásticos permitió la evolución de un sistema de recolección capaz de preparar de manera más segura y fácil múltiples componentes sanguíneos a partir de una sola unidad de sangre completa y en 1953 el desarrollo de la centrífuga refrigerada comenzó a acelerar aún más la terapia con componentes sanguíneos. La introducción de la solución de ácido-citrato dextrosa redujo el volumen de anticoagulante necesario y permitió transfusiones de mayores volúmenes y almacenamiento a largo plazo, por ejemplo estas soluciones aditivas extendieron la vida útil de los glóbulos rojos a 49 días. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p 207)

Según Bravo, Méndez, Medina, Béjar, Sánchez (2006) “ la palabra aféresis es un término derivado del griego “ apharesis” que significa “ separar” o “ remover” ”(p 77).

El primer procedimiento experimental fue realizado en 1660 por Richard Lower en perros. La plasmaféresis, que corresponde a la extracción de plasma y el retorno de glóbulos rojos, se realizó por primera vez en Francia en 1902 y se utilizó en la investigación de riñones artificiales en la Universidad Johns Hopkins por Roundtree y Turner en 1914. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p 210)

En 1960, Alan Salomon y John L. Fahey informaron sobre procedimiento terapéutico de plasmaféresis y en 1964, se introdujo la plasmaféresis como un medio para recolectar plasma para fraccionamiento. En 1972 se utilizó aféresis para extraer un componente celular,

devolviendo el resto de la sangre al donante y para la década de 1980, se desarrollaron dispositivos de separación celular en línea automatizados. Los granulocitos, las plaquetas y el plasma fresco congelado fueron los componentes originales recolectados mediante tecnología de aféresis. (Giovanna Cannas, Xavier Thomas, 2015, p 210)

Actualmente los procedimientos de aféresis se realizan mediante una máquina que extrae la sangre de un donador o un paciente, la separa de sus componentes de manera selectiva, alguno o más derivados son retenidos y el resto de los elementos sanguíneos se retornan al donador o paciente. De acuerdo a las necesidades específicas puede obtenerse plasma (plasmaféresis), leucocitos (leucoaféresis), hematíes (eritroaféresis), plaquetas (plaquetoféresis) e inclusive células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (Bravo et al, 2006, p 77).

En 1914, Abell, Rowntree y Turner informaron la primera descripción de un modelo animal de extracción manual de plasma con retorno de corpúsculos que llamaron plasmaféresis, esta técnica se empleó con éxito terapéuticamente por primera vez en 1952 en un paciente con síndrome de hiperviscosidad debido a la macroglobulinemia de Waldenstrom. Se habían empleado separadores celulares automatizados para la recolección de granulocitos y plaquetas de donantes únicos para apoyar a los pacientes con cáncer inmunodeprimidos. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019, p 228).

Entre 1975 y 1977, se utilizó el intercambio automático de plasma como una modalidad terapéutica en el síndrome de Goodpasture, la Miastenia Grave y la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), en estos trastornos se supuso que el intercambio de plasma elimina un supuesto anticuerpo patógeno y en el caso de del PTT reemplaza una sustancia faltante. En 1993 Robinson publicó una revisión de aféresis, que indica que después de los informes anecdóticos iniciales exitosos de intercambio plasmático terapéutico se intentó en más de 90 enfermedades diferentes "casi cualquier trastorno con un componente inmune" (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019, p 228).

La Sociedad Americana para la Aféresis (ASFA) ha publicado recientemente sus Directrices basadas en la evidencia sobre el uso de la aféresis terapéutica, este enfoque fundamentado en evidencia en la práctica clínica proporciona una categoría de I-IV, que describe la opinión consensuada de los revisores y una recomendación de calificación de Guyatt et al, con calificaciones de grados 1A, B, C 2A, B, C en clasificación de evidencia.

Williams y Balogun indican que el intercambio terapéutico de plasma debería ser una opción para las enfermedades que se cree que son causadas por una toxina biológica específica con un peso molecular mayor a 15,000 Da con una tasa lenta de formación y distribución en el espacio intravascular. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019)

En los últimos años, las encefalitis autoinmunes han surgido como una neuropatología distinta y constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, la sintomatología y la neuroimagen dependen del tipo de anticuerpo y el área que afectan. Varios anticuerpos son patógenos al alterar la estructura y la función de sus antígenos. En el caso de la encefalitis anti-NMDAR, los anticuerpos median la internalización de los grupos de NMDAR. (Heine et al, 2016).

La aféresis es un proceso en el cual principalmente se extrae la sangre completa de un individuo y se separa en sus componentes (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma) extracorpóreamente; permitiendo que se eliminen los componentes sanguíneos deseados, mientras que los restantes se vuelven a infundir con o sin el uso de líquido de reemplazo. Se puede usar para la recolección de hemoderivados o con fines terapéuticos como el intercambio de plasma y de glóbulos rojos con o sin depleción. Algunas terapias más especializadas son la aféresis de LDL y la fotoféresis extracorpórea. (Huy P.Pham et al , 2019, p 237)

El intercambio terapéutico de plasma (TPE) es un tratamiento extracorpóreo que elimina unas sustancias patógenas como anticuerpos perjudiciales (ejemplo: complejos inmunitarios, crioglobulinas, cadenas ligeras de mieloma, endotoxinas u otras sustancias) del plasma de los pacientes; esta terapia requiere un separador automático de células sanguíneas que divide la sangre en sus componentes como plasma, leucocitos y eritrocitos. Para lograr la realización de la terapia, es necesario un acceso venoso adecuado, requiriendo un acceso periférico o la inserción de un catéter venoso central. Durante la realización de la terapia, se agrega un anticoagulante de acción corta, generalmente el citrato de trisodio. (De Back, Neyrick, Vrieling, 2019, p 254)

El objetivo de esta técnica es eliminar sustancias de gran peso molecular, patógenos o inmunocomplejos que circulan en el plasma que intervienen en la respuesta inmunitaria patológica y que se consideran responsables de una enfermedad o sus manifestaciones clínicas. (Campano Pérez et al, 2018, p 16).

Los procedimientos de aféresis tienen diferentes modalidades técnicas, como centrifugación, filtración (membrana) y una combinación de centrífuga y filtro. La aféresis centrífuga separa el plasma de los componentes celulares en función de la gravedad o densidad específica; el principio de la aféresis de membrana se basa en el tamaño molecular (Chegini, Karvigh, Rahbar, & Rayeni, 2019, p 266).

### **2.12.1.2 Consideraciones técnicas**

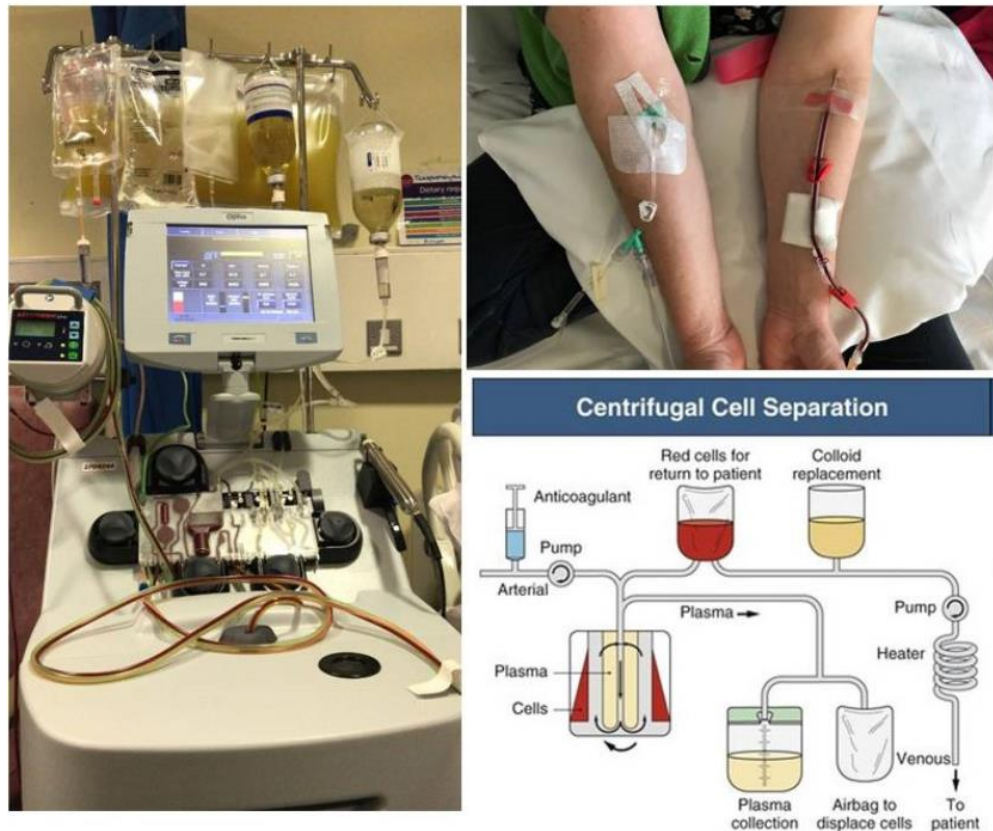
El equipo de aféresis separa los componentes sanguíneos mediante centrifugación o filtración; la tecnología de filtración separa los componentes sanguíneos según su tamaño de partícula, la filtración se produce en un sistema de fibra hueca en el que la sangre se bombea hacia un haz de fibras huecas con poros laterales contenidos dentro de un cilindro.

Durante el intercambio, el plasma del paciente sale de las fibras a través de los poros laterales, luego se desvía y se reemplaza por un líquido de reemplazo apropiado; esto requiere mantener una presión transmembrana apropiada para asegurar un flujo suave de plasma sin taponar los poros con componentes celulares, en este orden: el plasma es el más fácil de filtrar, luego las plaquetas, los glóbulos rojos, los linfocitos y por último los granulocitos. Las máquinas son más pequeñas y utilizan un volumen extracorpóreo más bajo y son más eficientes en la eliminación de desechos celulares. La técnica es más rápida y puede intercambiar más volumen de plasma en períodos de tiempo más corto, se utiliza heparina para anticoagular el circuito extracorpóreo, con efecto sistémico al paciente, pudiendo aumentar el riesgo de hemorragia. (Chinar Osman et al, 2019, p 2).

La tecnología de centrifugación separa los componentes sanguíneos en función de su gravedad específica, la sangre completa se bombea a una cámara de separación, en un canal en forma de cinturón, donde los glóbulos rojos densos se empujan hacia la periferia, seguidos de glóbulos blancos, plaquetas y luego plasma. La máquina utiliza sensores para detectar un estado de equilibrio durante el cual se ha alcanzado la separación deseable de componentes con una interfaz identificable entre los componentes. Durante el intercambio, el plasma del paciente se desvía a una bolsa de recolección y se reemplaza con un líquido de reemplazo mientras se devuelven otros componentes al paciente. Se utiliza citrato para anticoagular el circuito extracorpóreo, sin efectos anticoagulantes para los pacientes, son más lentas por la limitación en el volumen de citrato que puede devolverse de manera segura a los pacientes sin causar una hipocalcemia significativa. Puede realizarse a través de accesos venosos periféricos o un acceso

venoso central, estas máquinas son más versátiles, lo que permiten separar, recolectar eficiente de células madre, intercambio de glóbulos rojos. ( Chinar Osman et al, 2019, p 2).

Figura 9: Intercambio plasmático por centrífuga.



**Figure 1** Spectra Optia centrifuge machine (picture from <https://abdominalkey.com/plasma-exchange/>).

Fuente: (Chinar Osman et al, 2019, p 6).

El intercambio terapéutico de plasma debería ser una opción en enfermedades que se cree que son causadas por una toxina biológica específica con un peso molecular mayor a 15,000 Daltons, con una tasa lenta de formación y distribución en el espacio intravascular. (W.F. Clark, S.S.Huang, 2019, p 228)

La decisión para el tratamiento aféresis o inmunoadsorción (IA), se realiza después de una recuperación incompleta o fallida de la terapia con dosis altas de cortisona (3 a 5 días a 1000 mg de metilprednisolona IV) e inmunoglobulinas intravenosas (2 g / kg de cuerpo peso

durante 5 días). Se trató un total del volumen plasmático de 1,5 veces para aféresis y 2000–2500 ml por tratamiento para IA. (Heine et al, 2016).

En la aféresis, la separación extracorpórea de plasma de los componentes celulares de la sangre y su reemplazo con fluido fisiológico, puede ser sustituido con solución de albúmina humana o plasma fresco congelado, para posteriormente devolverlo al paciente; este procedimiento implica la extracción y el reemplazo de 1 a 1.5 veces el volumen total de plasma con solución isotónica de albúmina humana al 4.5%. (Joyutpal Das et al, 2019).

La división de los compartimentos de fluidos del cuerpo así como sus capacidades oncóticas de fluidos (hipooncóticos, isooncóticos o hiperoncóticos) podrían variar drásticamente durante el procedimiento, para mantener el balance de líquidos del cuerpo y prevenir la hipovolemia el volumen de plasma que se extrae durante la terapia de aféresis debe ser recuperado, este reemplazo de líquidos utiliza frecuentemente la albúmina del 4 a 5% (De Back, Neyrick, Vrielink, 2019, p 255)

Figura 10: Comparación de las técnicas del intercambio plasmático

<b>Table 1</b> Comparison of plasma exchange techniques		
	<b>Membrane filtration</b>	<b>Centrifugal separation</b>
Access	Central	Peripheral+Central
Anticoagulation	Heparin	Citrate
Plasma extraction	30%	70%
Blood flow rate	High	Low
Alternative indications	Haemofiltration for renal failure	Stem cell harvest for autologous bone marrow transplant

Fuente:( Chinar Osman et al, 2019, p 3).

### **2.12.1.3 Volúmenes De Intercambio**

Este intercambio de 1 a 1.5 volúmenes de plasma por procedimiento para la mayoría de las afecciones, elimina eficazmente un volumen efectivo de la sustancia objetivo y con cada intercambio adicional de volumen adicional, se eliminará una cantidad decreciente de sustancia objetivo, debido a la dilución. Para citar un ejemplo, en un solo procedimiento de intercambio de plasma se eliminará aproximadamente el 65% de la sustancia diana intravascular y al aumentar el volumen de plasma a 1,5; el intercambio de esta sustancia objetivo se eliminará en

un 75% . En un adulto de tamaño promedio, un solo intercambio de volumen de plasma requiere aproximadamente 3 litros de líquido de reemplazo, la albúmina humana u otras soluciones coloides o cristaloides son las que se utilizan. (De Back, Neyrick, Vrieling, 2019, p 254).

El tratamiento de volúmenes superiores a un intercambio de volumen plasmático de 1,5 confiere pocos beneficios debido al efecto de retorno decreciente, mientras que coloca al paciente en mayor riesgo de complicaciones del procedimiento (Huy P Pham et al, 2019, p 238)

Cuando el reemplazo es con plasma fresco congelado sólo es para suministrar la proteína ADAMTS13 en Púrpura Trombocitopénica Trombótica o para suministrar factores de coagulación y fibrinógeno; debido a la dilución el intercambio de un volumen de plasma elimina aproximadamente el 66% de los componentes intravasculares; al realizar el intercambio de un segundo volumen de plasma, se elimina aproximadamente el 85%. (De Back, Neyrick, Vrieling, 2019, p 254).

Para obtener una estimación adecuada del volumen total de plasma en un adulto, se puede utilizar la fórmula de Nadler, que calcula el volumen plasmático total en función del sexo, la altura y el peso:

Volumen plasmático total (TPV) (en litros) = volumen de sangre total (TBV) x (1 - hematocrito).

Para hombres:  $(0.3669) \times Ht^3 + (0.3219 \times Wt) + 0.6041$

Para mujeres:  $(0.3561) \times Ht^3 + (0.3308 \times Wt) + 0.1833$

- Ht = altura en metros (m) \* Wt = peso corporal en kilogramo (kg)

Es importante conocer que la mayoría de los equipos de aféresis utilizan esta fórmula, como requisitos en la configuración de parámetros de la máquina previo al procedimiento: género, altura, peso del donante o paciente. Como regla general para estimar el volumen sanguíneo total en seres humanos adultos regularmente proporcionados, el peso corporal puede multiplicarse por 70 para hombres y 65 para mujeres. En personas obesas este factor es 60 y 55 para hombres y mujeres respectivamente (De Back, Neyrick, Vrieling, 2019, p 255).

La plasmaféresis terapéutica se ha utilizado ampliamente en los trastornos neurológicos inflamatorios mediados por la inmunidad desde los años 80, estos trastornos son la primera o segunda indicación más común de terapia en la mayoría de los hospitales. La patología subyacente puede ser reacciones paraneoplásicas o autoinmunes; cuando es afectado el sistema inmunitario humoral, mediado por células B, anticuerpos, complemento y citocinas, la terapia

puede ser más efectiva regulando el mecanismo principal de la inmunidad celular. (Chegini et al, 2019, p 267).

El régimen habitual de intercambio de volumen de plasma es de 50 ml / kg durante cinco sesiones, cada dos días. La efectividad de la terapia, podría comprometerse por el hecho que el sistema nervioso central está protegido y algo inaccesible debido a la barrera hematoencefálica, de modo que los autoanticuerpos acumulados y a menudo producidos en el líquido cefalorraquídeo pueden estar fuera del alcance de la aféresis. (Chegini et al, 2019, p 267)

#### **2.12.1.4 Frecuencia de los procedimientos**

La mayoría de las unidades realizan intercambios diarios durante 5 días, pero se puede realizar en días alternos. Una frecuencia diaria de las primeras tres sesiones seguidos al día, permitirá que más moléculas patológicas, incluidos los autoanticuerpos, regresen del espacio extravascular a la circulación y, por lo tanto, se eliminen. (Chinar Osman et al, 2019, p 3).

En el 2019, Huy P Pham et al, (p243): hacen referencia a la frecuencia de la terapia de TPE, basados en su propia experticia y en función de la urgencia del tratamiento:

- “ a) **Indicaciones emergentes:** usuarios críticamente enfermos (a menudo en el contexto de trastornos que amenazan la vida), la TPE debe iniciarse dentro de las 4-6 h de la solicitud, ya que se puede eliminar rápidamente la (s) sustancia (s) que mitiga la patogenia de la enfermedad y / o suplementa un componente integral del plasma mediante el uso de líquido de reemplazo. Además, funcionar como una terapia puente antes del tratamiento o tratamientos definitivos para muchas de estas indicaciones, estos procedimientos a menudo se realizan en una unidad UCI.
- b) **Indicaciones urgentes:** la mayoría están gravemente enfermos, pero no críticos; la urgencia de la TPE depende de la presentación clínica del paciente, la realización es dentro de las 24 horas siguientes a la recepción de la solicitud.
- c) **Indicaciones de rutina:** en pacientes estables y / o antes de eventos programados, muchas de las indicaciones relacionadas con los trastornos neurológicos pertenecen a este grupo. Nuevamente, la condición clínica y hemodinámica del paciente dicta la unidad donde se puede realizar el procedimiento.”

### **2.12.1.5 Indicaciones en Síndromes Neurológicos**

La presentación clínica es variable, pero la encefalopatía, los trastornos psiquiátricos, las convulsiones, el movimiento anormal y los déficits neurológicos focales son comunes. Se reconocen dos categorías de autoantígenos neuronales; los antígenos intracelulares (Hu, Yo, Ri, Ma2, Cv2 / CRMP5, anfifisina y Sox1 / 2, GAD65) que implican inmunidad mediada por células T y frecuentemente son paraneoplásicos y otro es la superficie neural específica ó antígenos sinápticos (complejo VGKC de LGI1-CASPR2, NMDAR-R, AMPA-R, GluR5 y GABA-B-R) que involucran inmunidad mediada por células B que producen autoanticuerpos patógenos. (Chegini et al, 2019, p 268).

En su publicación basada en la experiencia de un centro de neurociencias terciario, Joyutpal Das et al, (2019) mencionan: “ En nuestro cohorte, el 17% de los pacientes tenían encefalitis límbica asociada con el complejo de canal de potasio controlado por voltaje (VGKC) y los anticuerpos del receptor NMDAR. Los trastornos asociados al anticuerpo complejo VGKC y la encefalitis límbica mediada por el anticuerpo del receptor NMDAR se han incluido como indicaciones de TPE en las directrices recientes de ASFA, lo que refleja la mayor conciencia y notificación de estos trastornos. Por lo tanto, este estudio se suma al cuerpo de evidencia de TPE en trastornos neurológicos mediados por el sistema inmune.”

La Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) es la principal organización de médicos, científicos y profesionales de la salud, encargado de revisar, actualizar y analizar rigurosamente la literatura sobre las indicaciones de la aféresis, de la calidad de la evidencia y la solidez de la recomendación derivada de esa evidencia en la clasificación y categorización en la enfermedad. (American Society of Apheresis, 2019, p171).

También crea pautas para el uso apropiado de las técnicas de aféresis, brinda educación para los profesionales, promueve la investigación en medicina y brinda información a los pacientes sobre los procedimientos de aféresis. (American Society of Apheresis. (05/06/2020). ASFA. Recuperado de <https://www.apheresis.org/>)

Figura 11: Categoría y Grado de recomendaciones para Aféresis Terapéutica

TABLE 1 (Continued)

Disease	TA modality	Indication	Category	Grade	Page
Myasthenia gravis	TPE/IA	Acute, short-term treatment	I	1B	261
	TPE/IA	Long-term treatment	II	2B	
Myeloma cast nephropathy	TPE		II	2B	263
Nephrogenic systemic fibrosis	ECP/TPE		III	2C	265
Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)	TPE	Acute attack/relapse	II	1B	267
	IA	Acute attack/relapse	II	1C	
	TPE	Maintenance	III	2C	
<i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis	TPE/IA		I	1C	269
Overdose, envenomation, and poisoning	TPE	Mushroom poisoning	II	2C	271
	TPE	Envenomation	III	2C	
	TPE	Drug overdose/poisoning	III	2C	
Paraneoplastic neurological syndromes	TPE/IA		III	2C	273
Paraproteinemic demyelinating neuropathies; Chronic acquired demyelinating polyneuropathies	TPE	IgG/IgA/IgM	I	1B	275
	TPE	Anti-MAG neuropathy	III	1C	
	TPE	Multiple myeloma	III	2C	
	TPE	Multifocal motor neuropathy	IV	1C	
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS); Sydenham's chorea	TPE	PANDAS, exacerbation	II	1B	277
	TPE	Sydenham's chorea, severe	III	2B	
Pemphigus vulgaris	TPE	Severe	III	2B	279
	ECP/IA	Severe	III	2C	
Peripheral vascular diseases	LA		II	1B	281
Phytanic acid storage disease (Refsum's Disease)	TPE/LA		II	2C	283
Polycythemia vera; Erythrocytosis	Erythrocytapheresis	Polycythemia vera	I	1B	285
	Erythrocytapheresis	Secondary erythrocytosis	III	1C	
Post-transfusion purpura (PTP)	TPE		III	2C	287
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with natalizumab	TPE		III	1C	289
Pruritus due to hepatobiliary diseases	TPE	Treatment resistant	III	1C	291
Psoriasis	ECP	Disseminated pustular	III	2B	293
	Adsorptive cytapheeresis	Disseminated pustular	III	2C	
	TPE	Disseminated pustular	IV	2C	
Red cell alloimmunization, prevention and treatment	RBC exchange	Exposure to RhD+ RBCs	III	2C	295
	TPE	Pregnancy, GA < 20 wks	III	2C	
Scleroderma (Systemic sclerosis)	TPE		III	2C	297
	ECP		III	2A	

Fuente: (Padmanabhan et al, 2019, p 175)

ASFA en su publicación menciona la figura 2, que representa la terminología utilizada de "Enfermedad" se refiere a una enfermedad o afección médica específica y la "indicación"

se refiere al uso de aféresis en situaciones específicas encontradas en la enfermedad (American Society of Apheresis, 2019, p 175).

Figura 12 : Definición de Categorías para Aféresis Terapéutica

**TABLE 2** Category Definitions for Therapeutic Apheresis

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

IRB = Institutional Review Board

Fuente: (Padmanabhan et al, 2019, p 178)

A la modalidad e indicación de Terapia de Aféresis se le asigna una categoría (Figura 3) y un grado (Figura 4). (American Society of Apheresis, 2019, p 178)

Las categorías de ASFA son bien definidas, ampliamente aceptadas y con la calidad de la evidencia; para proporcionar información sobre la categorización y la solidez de la recomendación basada en el sistema GRADE, que tiene en cuenta la calidad metodológica de la evidencia de apoyo y calidad de la evidencia de respaldo que forma la base de la recomendación de calificación, como se muestra a continuación en la figura 4. (American Society of Apheresis, 2019, p 178)

Según menciona Padmanabhan (2019) “una vez diagnosticada, la inmunoterapia debe iniciarse de inmediato”. La terapia de primera línea incluye dosis altas de corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas y/ o recambio plasmático terapéutico y/o inmunoadsorción, asimismo descartar un fenómeno paraneoplásico subyacente potencial. (Padmanabhan et al, 2019, p269)

Figura 13: Grado de Recomendación, fuerza y calidad de evidencia.

TABLE 3 Grading Recommendations, Strength and Quality of Evidence

Recommendation	Description	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low- quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

RCT = Randomized controlled trial  
Adopted from Guyatt, 2006; 2008.

Fuente: (Padmanabhan et al, 2019, p 178)

El inicio temprano de la inmunoterapia es un fuerte predictor de resultados favorables después de 12 meses, especialmente en niños. En casos con tumor asociado, la respuesta óptima depende de la extirpación del tumor. Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a estas inmunoterapias, el 80% de los pacientes se recuperan o mejoran a los 24 meses y sólo 20% quedan con déficits residuales. La recuperación es gradual y los síntomas comienzan a desaparecer en orden inverso de aparición, la actividad de la enfermedad parece correlacionarse con los niveles de anticuerpos por lo que la cuantificación de los autoanticuerpos es útil para el manejo del paciente y la monitorización de la respuesta a la inmunoterapia. (Padmanabhan et al, 2019, p 269)

Estudios de caso y los análisis retrospectivos han establecido un protocolo de tratamiento multimodal para las encefalitis autoinmunes, que comprende dosis altas de corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o inmunoadsorción como terapia de primera línea. Dado que la recuperación y la remisión de los síntomas se acompañan de una disminución

en los títulos, la reducción del número de autoanticuerpos es un enfoque de tratamiento primario. (Heine et al, 2016).

Con la aféresis se eliminan los anticuerpos circulantes pero la inmunoadsorción sigue un enfoque más selectivo: el plasma de los pacientes se pasa a una columna adsorbente para eliminar las inmunoglobulinas y los complejos inmunes y luego se reinfunde en el circuito sanguíneo .En un estudio retrospectivo reciente sobre encefalitis anti-NMDAR, se descubrió que el tratamiento combinado con EP y esteroides intravenosos era más efectivo que los esteroides intravenosos solos; del mismo modo, la inmunoadsorción promovió la recuperación sin eventos o con pocos eventos adversos. (Heine et al, 2016)

## *Capítulo III*

### **3.1 Marco Metodológico**

### **3.2 Enfoque De La Investigación**

#### Diseño De La Investigación

Con las revisiones bibliográficas realizadas, la presente investigación va enfocada en el diseño cualitativo con teorías fundamentadas basadas en los antecedentes tanto históricos, nacionales como internacionales que mostraron cómo el recambio plasmático terapéutico es un tratamiento esencial en el manejo de encefalitis autoinmune y narran la eficacia de este tratamiento en el diagnóstico temprano, mejoramiento de los síntomas clínicos y pronóstico neurológico en estos pacientes.

### **3.3 Fuentes De Información**

#### **3.3.1 Introducción**

La siguiente tabla muestra la obtención de los datos de nuestra investigación y objetivo de estudio, con el diseño metodológico cualitativo, fundamentadas con publicaciones históricas, internacionales y nacionales, entre los años 2007 y 2020; en población con edades comprendidas entre los 12 a 30 años y en países como: Reino Unido, EE UU, China, España, Turquía, Irán, Alemania, Italia, Austria, Bélgica, Tailandia, Brasil, Australia, Taiwán y Costa Rica.

### 3.3.2. Tabla De Antecedentes

Base de datos	Nombre del documento	Autor (es)	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Pubmed	Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis.	W Köhler et al	2015	Autoimmune encephalitis.	Treatment of autoimmune encephalitis.
Pubmed	Introduction to therapeutic plasma exchange.	W.F. Clark, S.S.Huang	2019	History and the evolution of plasmapheresis.	Therapeutic plasma exchange.
Scielo	Historia de la transfusión sanguínea.	Manuel Marrón-Peña.	2017	Aféresis terapéutica	Historia de la aféresis.
Scielo	Aféresis terapéutica	Amalia Bravo L, et al.	2006	Aféresis terapéutica.	Historia de la aféresis terapéutica.

Scielo	Supportive care in patients with acute leukaemia: historical perspectives.	Cannas, G. et al	2015	Plasmaféresis.	Historia evolutiva de la terapia de aféresis.
Pubmed	Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune.	Torres-Ballesteros V, et al	2020	Encefalitis autoinmune.	Generalidades de la encefalitis autoinmune
Pubmed	Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations.	Luigi Zuliani et al.	2019	Encefalitis autoinmune	Manejo de la encefalitis autoinmune en adultos y niños
Pubmed	Apheresis in Autoimmune Encephalitis and Autoimmune Dementia.	Rosa Rössling and Harald Prüss.	2020	Aféresis en encefalitis autoinmune	Uso de Aféresis en encefalitis autoinmune.

Pubmed	Therapeutic plasm exchange in neurological disorders: experience from a tertiary neuroscience centre	Joyutpal Das et al	2019	Encefalitis autoinmune	Recambio plasmático terapéutico en trastornos neurológicos
Pubmed	Plasma exchange in neurological disease.	Chinar Osman et al.	2019.	Recambio plasmático.	Recambio plasmático en enfermedades neurológicas.
Pubmed	Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDAR Receptor Encephalitis	Yan Zhang et al	2019.	Encefalitis Autoinmune	Recambio plasmático terapéutico en encefalitis refractaria severa por receptor Anti-NMDAR

Pubmed	Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis and Autoimmune Encephalitis: a Comparative Study of Indication, Efficacy and Safety.	Tobias Moser et al.	2019.	Encefalitis Autoimmune	Estudio comparativo de indicación, eficacia y seguridad del recambio plasmático terapéutico en encefalitis autoinmune.
Pubmed	Therapeutic plasma apheresis: expertise and indications.	De Back DZ, et al	2019	Therapeutic apheresis	Indicaciones actuales para la aféresis terapéutica
Pubmed	Therapeutic Apheresis in neurological , nephorological and	Chegini A, et al	2019	Therapeutic apheresis	Uso de aféresis terapéutica en enfermedades

	gastrointestinal diseases				neurológicas
Pubmed	Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue.	Sociedad Americana de aféresis	2019	Therapeutic apheresis	Guías sobre el uso de la aféresis terapéutica
Pubmed	Antibody-Mediated Encephalitis	Josep Dalmau and Francesc Graus.	2018	Encefalitis Autoinmune	Encefalitis Autoinmune mediado por anticuerpos.

Pubmed	Autoimmune encephalitis : a review of diagnosis and treatment.	Lívia Almeida Dutra et al.	2018	Autoimmune encephalitis	Revisión, diagnóstico o y tratamiento de encefalitis autoinmune.
Pubmed	Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis	Mark A Ellul et al.	2020	Autoimmune encephalitis	Actualización del diagnóstico o y manejo.
Pubmed	Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis	Ron R. Neyens et al	2018	Encefalitis autoinmune	Manejo del cuidado crítico de la Encefalitis autoinmune anti NMDAR.
Pubmed	Successful treatment of anti-NMDAR receptor encephalitis with early	Monica Gomes Ferreira et al.	2018.	Encefalitis autoinmune	Tratamiento de encefalitis anti-NMDAR con aféresis.

	teratoma removal and plasmapheresis. A case report.				
Scielo	Use of plasma Exchange as therapeutic tool in clinical practice.	Campano-Perez IL, et al	2018	Recambio plasmático terapéutico	Utilidad de la aféresis en la clínica
Pubmed	Autoimmune Encephalitis	Dutra LA, et al	2018	Autoimmune encephalitis	Diagnóstico y manejo encefalitis autoinmune
Pubmed	Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis	Dubey D, et al	2018	Autoimmune encephalitis	Epidemiología encefalitis autoinmune
Scielo	Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas	Collao-Parra JP, et al	2018	Encefalitis autoinmune	Criterios diagnósticos encefalitis autoinmune

Pubmed	CSF studies which ultimately led to the possible diagnosis of anti-NMDAR encephalitis	Caroline Roberts et al.	2020	Encefalitis autoinmune.	Criterios diagnósticos encefalitis autoinmune
Pubmed	Overview of Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Neurology: A Single-Center Experience	Özkale M, et al	2018	autoimmune encephalitis	Recambio terapéutico en neurología pediátrica
Pubmed	N-Methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis :A Concise Review of the Disorder, Diagnosis, and	Elizabeth M. Staley et al	2018	Encefalitis del receptor de aspartato Anti-N-metil-D	Diagnóstico y manejo de la encefalitis del receptor NMDAR

	Managem ent.				
Pubm ed	Autoimmune Encephalitis : Pathophysio logy and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis	Kelley, et al.	2017	Encefalitis autoimmun e	Generalidade s diagnóstic as y de imagen de la encefalitis autoimmun e
Pubm ed	Tryptophan immunoadsoprt ion for the treatment of autoimmune encephalitis	Köhler W, et al	2017	Encefalitis autoimmune	Detección de anticuerpos contra antígenos de superficie neuronales
Pubm ed	Autoimmune Encephalitis: An update.	Satish Khadilkar et al.	2017	Encefalitis Autoimmune	Actualización de la encefalitis autoimmune
Pubm ed	Diagnosis and management of acute encephalitis.	J.J. Halperin .	2017	Encefalitis aguda	Diagnóstico y manejo de la encefalitis aguda.

Pubmed	Autoimmune Encephalitis.	Newman MP, et al	2016	Autoimmune encephalitis	Generalidades encefalitis autoinmune
Pubmed	Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue.	Sociedad Americana de aféresis	2016	Therapeutic apheresis	Guías sobre el uso de la aféresis terapéutica
Pubmed	Immunoabsorption or Plasma Exchange in the Treatment of Autoimmune Encephalitis: A Pilot Study	Heine J, et al	2016	Apheresis autoimmune encephalitis	Recambio plasmático en el tratamiento de la encefalitis autoinmune

Pubmed	Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects.	Huy P. Pham et al.	2019	Recambio plasmático.	Revisión de indicaciones, frecuencia y aspectos técnicos del recambio plasmático
Pubmed	The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis	Lancaster et al.	2016	Autoimmune ecephalitis	Diagnóstico y tratamiento de la encefalitis autoinmune
Pubmed	Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies.	Matteo Gastaldi, Anaïs Thouin, Angela Vincent.	2016	Encefalitis Autoinmune	Immunoterapias en Encefalitis Autoinmune por anticuerpos.
Pubmed	A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.	Francesc Graus et al.	2016.	Encefalitis autoinmune	Enfoque clínico en encefalitis autoinmune.

Pubmed	Autoimmune encephalopathies.	Frank Leypoldt, Thais Armangué and Josep Dalmau.	2015.	Autoimmune encephalopathies.	Autoimmune encephalopathies.
Pubmed	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment.	Barry H et al.	2015	Anti-NMDAR receptor encephalitis	Revisión de presentación clínica en encefalitis Anti NMDAR.
Pubmed	Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 92 cases.	Mine Hayriye Sorgun et al.	2013	Therapeutic plasma exchange	Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders.
Pubmed	Adjunct Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody	M. Kamran Mirza et al.	2011	Therapeutic Plasma Exchange .	Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis

	Encephalitis: A Case Report and Review of Literature.				
Scielo	Encefalitis Autoinmune por Anticuerpos Antirreceptor de NMDAR. Reporte de caso.	Alejandro Barquero Madrigal.	2016	Encefalitis Autoinmune	Presentación de un caso de encefalitis autoinmune NMDAR.
Scielo	Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso.	Alfonso Gutiérrez, Miguel Barboza	2013	Autoinmune encefalitis.	Presentacion de un caso de encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDAR.
UCR	Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de Dios,	Reyes	2019	Epidemiología encefalitis autoinmune	Epidemiología encefalitis autoinmune en Costa Rica

	Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el período. Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas.				
Pubmed	Encefalitis Sinápticas Autoinmunes	Santiesteban-Velazquez, et al.	2011	Encefalitis autoinmune	Fisiopatología encefalitis autoinmunes
Pubmed	Encefalitis Autoinmune: Experiencia De Una Serie De Casos	Mariño, et al.	2019	Encefalitis autoinmune	Estudio de casos encefalitis autoinmune
Libro de texto	Neuroanatomía Clínica	Snell, R.	2014	Neuroanatomía	Neuroanatomía básica

Libro de Texto	Resúmenes de Neurofisiología Humana	Torrealba Acosta, G.	2012	Neurofisiología	Neurofisiología básica
Libro de texto	Neurofisiología Básica	Quintanar-Stephano, J.	2013	Neurofisiología	Neurofisiología básica
Pubmed	NMDAR-Antibody Encephalitis	Irani, S.	2013	Encefalitis mediada por anticuerpos NMDAR	Encefalitis mediada por anticuerpos NMDAR

### **3.3.3. Criterios De Inclusión/ Exclusión.**

#### **3.3.3.1. Criterios de inclusión:**

- Países: Información obtenida de publicación de Reino Unido, EEUU, China, España, Turquía, Irán, Alemania, Italia, Austria, Bélgica, Tailandia, Brasil, Australia, Taiwán y Costa Rica.
- Población con diagnóstico neurológico de encefalitis autoinmune anti- NMDAR
- Rango de edades: 12 años a 30 años.
- Uso de aféresis terapéutica en encefalitis autoinmune anti- NMDAR.
- Antecedentes en idiomas originales que soporten la revisión bibliográfica.

#### **3.3.3.2. Criterios de exclusión:**

- Países: se exenta todos los países que no se encuentran descritos por falta de información relacionados al tema de investigación.
- Rango de edades: se excluyen por debajo del rango de 12 años y superior a los 30 años, debido a la escasa información relacionado al tema de investigación.
- Uso de aféresis terapéutica en encefalitis paraneoplásicas, encefalitis infecciosas, encefalomielitis aguda diseminada, encefalitis autoinmune para receptores del ácido  $\alpha$ -

amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), contra complejo de canales de potasio regulados por voltaje (VGKC), contra LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1), contra el Caspr2, contra receptor GABA-A, contra receptor GABA-B, para el receptor de Glicina, contra receptores metabotrópicos de glutamato, contra la neurexina-3<sup>a</sup>, contra la proteína 6 similar a la dipeptidil-peptidasa (DPP6 ó DPPX), contra el IgLON5 y receptor de Dopamina tipo 2.

- Antecedentes en idioma mandarín, japonés, francés, alemán, neerlandés, persa e italiano.

### **3.4 Tipo De Muestra:**

3.4.1. Muestreo Cualitativo.

3.4.2. Tipo: orientación a la investigación cualitativa a las revisiones bibliográfica.

3.4.2.1. Tipo de muestras diversas y homogéneas de los antecedentes encontrados en la cual nos determina la oportunidad de investigación para profundizar en los temas, ya que se presenta diferentes revisiones clínicas, con casos concretos y reporte de pacientes diagnosticados con encefalitis autoinmune donde el uso de la terapia de aféresis brindó excelentes resultados con la mejoría de la clínica en diferentes países a nivel mundial que fueron publicados.

3.4.2.2. Teorías conceptuales que fueron consolidadas y de peso para el presente trabajo de investigación, confirmando los temas de estudio y los objetivos específicos, ya que la encefalitis autoinmune es una patología de diagnóstico específico y el recambio plasmático terapéutico como tratamiento de primera línea es evidencia clara de mejoría de síntomas clínicos así como su pronóstico neurológico a corto plazo.

3.4.2.3 Muestreo confirmativo debido a que los usuarios investigados fueron diagnosticados con encefalitis autoinmune por presencia de autoanticuerpos en los diferentes estudios de laboratorio y LCR; donde el recambio plasmático terapéutico fue tratamiento de primera línea con excelentes resultados a corto plazo.

3.4.2.4 Tipo de muestreo por conveniencia ya que fue muy oportuno y concorde, extendiendo el conocimiento del trabajo de investigación en el campo de la neurología para aquellos pacientes diagnosticados por encefalitis autoinmune y cuyo tratamiento de primera línea fue el recambio plasmático terapéutico.

### 3.5 Unidad De Análisis.

#### 3.5.1 Matriz de codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría de Análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Ítem</b>
Comprender los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio en los usuarios con diagnóstico de encefalitis autoinmune.	Revisión Bibliográfica	Hallazgos clínicos, de imagen y laboratorio	Determinar cuáles hallazgos físicos, de imagen y laboratorio.	Páginas web, publicaciones en revistas	1
Describir la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en los pacientes con encefalitis autoinmune.	Revisión Bibliográfica	Anticuerpos anti-NMDAR presentes en la patología	Definir la presencia de anticuerpos anti-NMDAR	Páginas web, publicaciones en revistas	2
Entender los trastornos de autoanticuerpos asociados a este tipo de encefalitis.		Trastornos de auto-anticuerpos	Analizar trastornos autoinmune relacionado con la encefalitis.	Páginas web, publicaciones en revistas	3
Describir los tratamientos de	Revisión Bibliográfica	Tratamientos de primera y	Definir tratamientos	Páginas web, publicaciones	4

primera y segunda línea mayormente utilizados.		segunda línea	de primera y segunda línea.	en revistas	
Entender las patologías inmunológicas o paraneoplásicas de exclusión.	Revisión Bibliográfica	Patologías inmunológicas y paraneoplásicas de exclusión	Determinar patologías de exclusión.	Páginas web, publicaciones en revistas	5

### **3.6 Instrumento De Recolección Del Enfoque**

#### **Revisiones bibliográficas**

- **Pubmed:** es una base de datos, de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, con más de 19 millones de referencias bibliográficas, recoge trabajos publicados en más de 5.300 revistas científicas del ámbito de la medicina y permite ejecutar búsquedas sencillas y consultas más complejas mediante las funciones de búsqueda por campos, con términos MeSH o con límite. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Trabajos publicados en:
  - Journal of Clinical Apheresis.
  - The American Society for Experimental NeuroTherapeutics.
  - Transfusion and Apheresis Science.
  - Journal Of Clinical Neurology.
  - The Japanese Society of Child Neurology.
  - American Journal of Neuroradiology.
  - Brain Sciences.
  - Korean Neurological Association.
  - Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh.
  - Taiwan Pediatric Association.
  - Critical Care Clinics.
  - Neuroradiology and Neurology, Henry Ford Hospital.

- Therapeutics and Clinical Risk Management.
- Journal of Blood Transfusion.
- Brazilian Academy of Neurology.
- Royal College of Psychiatrists.
- Science Direct. Handbook of Clinical Neurology. Critical Care Neurology.
- Society of Critical Care Medicine.
- The New England Journal of Medicine.
- The Lancet Neurology.
- Journal of The Association of Physicians of India.
- Annals of the New York Academy of Sciences.
- Encephalitis Society.
- Journal of the Intensive Care Society
- Annals of Neurology.
- Società Italiana di Neurologia.
- Wessex Neurological Centre.
- Internal Medicine Journal.
- BMC Neurology.
  
- **Scielo:** Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Científica Electrónica en Línea) es un modelo para la publicación electrónica cooperativa de revistas científicas en Internet, desarrollado para la comunicación científica en los países en desarrollo y particularmente de América Latina y el Caribe, el modelo proporciona una solución eficiente para asegurar la visibilidad y el acceso universal a su literatura científica. (<https://www.scielo.sa.cr/scielo.php>). Trabajos publicados en:
  - Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
  - Revista Mexicana de Anestesiología.
  - Medigraphic Literatura Biomédica.
  - Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas. Revista Neuroeje.
  - Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía.
  - Acta Neurológica Colombiana.
  - Revista Médica De Chile.
  - Revista Mexicana De Neurociencia.
  - Repertorio De Medicina Y Cirugía.

- **BINASSS:** Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), unidad de Información científica de la Caja Costarricense de Seguro Social (<https://www.binasss.sa.cr/que-es-binasss.php>). Trabajo publicado en:
  - Atherosclerosis Supplements.
  - Brain & Development by Elsevier.
  - European Journal of Neurology.
  - Journal of Neurology.
  - Medicine. Published by Wolters Kluwer Health, Inc.
  - Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation.
  - The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics.
  - Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.
  - Transfusion and Apheresis Science.

### **3.7 Recolección De Datos**

- Pubmed.
- Scielo.
- BINASSS.
- Journal of Clinical Apheresis.
- The American Society for Experimental NeuroTherapeutics.
- Transfusion and Apheresis Science.
- The Japanese Society of Child Neurology.
- Internal Medicine Journal.
- Brain Sciences.
- Korean Neurological Association.
- Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh.
- Taiwan Pediatric Association.
- Critical Care Clinics.
- Departments of Neuroradiology and Neurology, Henry Ford Hospital.ç
- Therapeutics and Clinical Risk Management.
- Journal of Blood Transfusion.
- Brazilian Academy of Neurology
- Acta Neurológica Belga.

- Royal College of Psychiatrists.
- Handbook of Clinical Neurology. Critical Care Neurology, Part I.
- Society of Critical Care Medicine.
- The New England Journal of Medicine.
- The Lancet Neurology.
- Journal of The Association of Physicians of India.
- Atherosclerosis Supplements.
- Brain & Development.
- Annals of Neurology.
- European Journal of Neurology
- Annals of the New York Academy of Sciences.
- Società Italiana di Neurologia.
- BMC Neurology.
- Repertorio De Medicina Y Cirugía.
- Acta Neurológica Colombiana.
- Revista Médica de Chile.
- Revista Mexicana de Neurociencia.
- Encephalitis Society
- Libro de Texto Neuroanatomía clínica. Richard S. Snell.
- Libro de Texto. Neurofisiología Básica. José Luis Quintanar Stephano.

### **3.8 Procedimiento De Análisis De Datos**

Análisis y lectura de antecedentes para la revisión bibliográfica del 2007- 2020.

## *Capítulo IV*

### **4 Resultados**

El estudio realizado por Ozkale, et al. (2018), el cual fue llevado a cabo con un grupo de 22 pacientes pediátricos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en Turquía, tuvo como resultados que la indicación más frecuente de TPE en este grupo etario es la polineuropatía inflamatoria, seguida por enfermedades desmielinizantes del SNC, encefalitis autoinmune y encefalitis límbica paraneoplásica.

De los pacientes de dicho estudio, todos recibieron TPE; a 12 de los pacientes se les colocó el acceso en la vena yugular y a 10 en la femoral. Previo al TPE, todos los pacientes recibieron inmunoglobulinas IV y/o esteroides IV. No hubo casos de mortalidad asociadas al TPE (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

La eliminación rápida y eficiente de moléculas patológicas en desórdenes autoinmunes debe acelerar el proceso de recuperación, además de permitir el funcionamiento de tratamientos o fármacos coadyuvantes (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018)..

Como se mencionó anteriormente, en adultos la indicación más común de TPE son las patologías neurológicas. Sin embargo, la aplicación de TPE en la población pediátrica suele representar un desafío para el personal de salud, debido a la falta de consenso en sus indicaciones, dificultad de acceso vascular, menor volumen sanguíneo y en general una pobre cooperación por parte del paciente (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

Se ha definido claramente como tratamiento de primera línea la inmunoterapia con esteroides IV, inmunoglobulinas IV y TPE, y como tratamiento de segunda línea la inmunoterapia con rituximab y ciclofosfamida, ya sea el medicamento combinado o por sí solo. Así se utiliza en la práctica médica, sin embargo, no hay literatura que afirme que el tratamiento de primera línea es superior al de segunda línea (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

El protocolo para la TPE sugerido en este estudio es de 4 ó 5 intercambios de ya sea 1 ó 1.5 volúmenes plasmáticos en el lapso de una semana. El lapso de tiempo puede prolongarse hasta que el paciente demuestre mejoría (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

El estudio en cuestión demostró que la TPE es segura y efectiva en la población pediátrica para el tratamiento de enfermedades neurológicas autoinmunes, resultando en una mejoría neurológica significativa en la mayoría de los pacientes pediátricos afectados (Ozkale, Ozkale, Kozanoglu, & Erol, 2018).

Según Lancaster en “The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis” (2016), cuando existe sospecha de encefalitis autoinmune, se administra tratamiento empírico previo a la determinación del anticuerpo específico involucrado. El tratamiento utilizado normalmente de primera línea consiste en inmunoglobulinas IV y/o esteroides, y TPE (Lancaster, 2016).

Los esteroides han demostrado eficacia frente a gran cantidad de desórdenes autoinmunes, sin embargo, podrían dificultar el diagnóstico si se trata de un linfoma a nivel de SNC. En contraste, las inmunoglobulinas y la TPE, no tienen demostrado que empeoren el cuadro agudo de encefalitis infecciosa, si fuera el caso que se administra el tratamiento equívoco (Lancaster, 2016).

Si se detecta algún anticuerpo asociado a encefalitis autoinmune, y al paciente no se le ha administrado el tratamiento de primera línea, debe administrarse de manera rápida y eficiente. La pronta administración del tratamiento de primera línea está asociado a mejores resultados y mejor desenlace (Lancaster, 2016).

En el estudio previamente mencionado, predominó el tratamiento de solumedrol IV 1g por día por 3-5 días, y disminuir la dosis de manera escalada en el curso de unas semanas, sumado con inmunoglobulinas IV a una dosis de 0.4g/kg/día por 5 días. Se puede utilizar la TPE en lugar de la inmunoglobulina G, sin embargo, no hay evidencia que demuestre superioridad de ninguno de los dos tratamientos (Lancaster, 2016).

Si al cabo de un periodo aproximado de 2 semanas, el cuadro del paciente no mejora, se debe optar por utilizar el tratamiento de segunda línea con inmunomoduladores. Es de suma importancia que no debe utilizarse la TPE posterior a la administración del tratamiento de segunda línea (Lancaster, 2016).

Según el artículo “Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune”, por Torres-Ballesteros y otros, 2020, los corticoesteroides IV, la inmunoglobulina G IV y la plasmaféresis comprenden el tratamiento de primera línea contra la encefalitis autoinmune. En caso de que este falle, debe recurrirse al tratamiento de segunda línea, como lo es el rituximab, ciclofosfamida o el micofenolato. En pacientes refractarios o que presenten recaídas, también es preferible utilizar el tratamiento de segunda línea. El tratamiento oportuno tiene un fuerte impacto en los desenlaces de los casos de encefalitis autoinmune (Torres-Ballesteros, y otros, 2020).

Una vez confirmada la enfermedad por medio de pruebas serológicas y los estudios correspondientes, debe realizarse estudios de imagen para establecer la presencia de una masa

tumoral. En el caso de que sí exista algún tumor a nivel de SNC, el paso a seguir es la resección tumoral más la TPE (Barquero-Madrigal, 2016).

En el caso de pacientes pediátricos, se prefiere la combinación de gammaglobulina IV y metilprednisolona, a dosis de 0.4g/kg/día por 5 días y 1g/día por 5 días respectivamente, antes que optar por la TPE. Esto se debe a que usualmente en edades pediátricas suele ser más desafiante la TPE por falta de cooperación del paciente (Barquero-Madrigal, 2016).

Sin embargo, no se logra un consenso respaldado por evidencia respecto al tratamiento más oportuno para la encefalitis autoinmune. En el artículo “Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment” (Almeida Dutra et al , 2018), dice que se favorece el uso de TPE en pacientes con convulsiones refractarias y disautonomía, pero que no existe evidencia de superioridad entre tratamientos de primera o segunda línea (Almeida Dutra et al , 2018).

De la misma manera, Collao-Parra et al, 2018, coincide en que una vez confirmado el diagnóstico de encefalitis autoinmune, y extraída la masa tumoral (si esta existiera), debe administrarse el tratamiento de primera línea anteriormente mencionado de la manera más oportuna posible, para tratar de mejorar el pronóstico del paciente (Collao-Parra, Romero-Urra, & Delgado-Derio, 2018).

Según Dalmau et al, 2015, en la mayoría de desórdenes autoinmunes, la producción de anticuerpos y cambios inflamatorios ocurren detrás de la barrera hematoencefálica, lo que explicaría la efectividad limitada de TEP y de inmunoglobulina IV. En contraste, dichos procedimientos tienen una excelente respuesta en desórdenes autoinmunes sistémicos, como por ejemplo la miastenia gravis. Sin embargo, en la práctica clínica la gran mayoría de pacientes son tratados con corticoesteroides IV y/o inmunoglobulina IV más la TEP. Si ya esta línea de tratamiento fue utilizada y no hubo mejora significativa del paciente, o alguno de los tratamientos de primera línea están contraindicados, se acude a los tratamientos de segunda línea previamente mencionados (Leypoldt, Armangue and Dalmau, 2015).

En el artículo titulado “Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment” se realiza una revisión extensiva sobre este tipo específico de encefalitis autoinmune, concluyendo que la primera línea de tratamiento es una combinación de TPE con corticoesteroides IV y/o inmunoglobulinas IV, posterior de la cirugía para remover la masa tumoral, de ser necesario (Barry et al, 2015).

No existe un protocolo estándar para el tratamiento de la encefalitis autoinmune. El enfoque dirigido a disminuir la cantidad de anticuerpos existentes en el plasma con TPE son

menos efectivos que en casos de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso periférico, debido a la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica (Barry et al, 2015).

En los diferentes tipos de encefalitis autoinmune existe una producción intratecal de anticuerpos, y presencia a lo largo del SNC de infiltrados inflamatorios, lo cual explicaría la respuesta limitada a la TPE. Los pacientes con encefalitis autoinmune asociado a anticuerpos anti-LGI1 tienden a tener una mejor respuesta que aquellos con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-NMDAR; esto debido a que, en esta última, hay una mayor producción de anticuerpos a nivel intratecal (Barry et al, 2015).

Existe la hipótesis que la enfermedad tiende a ser de mejor manejo en pacientes con tumor preexistente. Aproximadamente el 75% de pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-NMDAR tienen una recuperación total, o secuelas muy leves; el restante 25% presenta secuelas graves, déficits neurológicos importantes o incluso mueren (Barry et al, 2015)

De acuerdo con Zuliani et al (2019), el tratamiento de primera línea es ya sea metilprednisolona IV, inmunoglobulina IV o TPE. Hace énfasis en la importancia de iniciar tratamiento lo más prematuro posible, siempre en espera del mejor desenlace para el paciente (Zuliani et al, 2019).

No existe bibliografía que defina superioridad o mayor efectividad entre el TPE y la administración de inmunoglobulinas IV, por lo que la decisión es meramente basada en la disponibilidad de suministros necesarios y la experiencia del personal hospitalario. Sin embargo, se recomienda que la metilprednisolona siempre vaya acompañada ya sea o de inmunoglobulinas IV o de TPE; preferiblemente en un lapso de 3 a 7 días posterior a la administración de metilprednisolona (Zuliani et al, 2019).

Si posterior a 2 o 3 semanas de la administración del tratamiento de primera línea no hay una mejoría significativa en el cuadro del paciente, debe iniciarse tratamiento de segunda línea con rituximab, anticuerpos monoclonales anti CD20, o ciclofosfamida, son los agentes preferidos para esta línea de tratamiento (Zuliani et al, 2019).

Zuliani et al (2019) hace mención nuevamente de que en poblaciones pediátricas el TPE puede presentar un mayor desafío para el personal hospitalario por falta de cooperación del paciente (Zuliani et al, 2019).

En el estudio realizado por Newman et al (2016), publicado en el artículo “Autoimmune encephalitis”, en un grupo de 577 pacientes con encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-

NMDAR, el 92% de los pacientes recibió el tratamiento de primera línea, combinado con la resección tumoral en los casos en los que fue necesario. (Newman, y otros, 2016).

En dicha población se registró mejoría significativa en el 53% de los pacientes en las primeras 4 semanas posteriores a la administración del tratamiento. De esta población, un total de 97% de pacientes demostraron un buen desenlace a los 24 meses posteriores a la enfermedad (Newman, y otros, 2016).

Del 47% restante que no tuvo buena respuesta al tratamiento de primera línea, tuvo un peor pronóstico. Sin embargo, de este grupo de pacientes, un subgrupo recibió el tratamiento de segunda línea con rituximab y/o ciclofosfamida y tuvieron mejoría considerable, en contraste con el restante de pacientes que no respondieron al tratamiento de primera línea y no recibieron el de segunda línea (Newman, y otros, 2016).

En múltiples encefalitis autoinmunes, incluyendo encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-NMDAR, existe evidencia de producción de anticuerpos a nivel intratecal, lo que justifica la efectividad limitada de la TPE (Newman, y otros, 2016).

Según Huy P. Pham (2019) en su artículo menciona: que uno de los procedimientos más comúnmente realizado en todo el mundo es la aféresis terapéutica, las indicaciones de categorías I y II de la ASFA son guías basadas en evidencia y orientación de expertos. La categoría I: son aquellos trastornos para los que se acepta la aféresis como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario independiente o junto con otros modos de tratamiento y categoría II para los que se acepta la aféresis como tratamiento de segunda línea, ya sea como tratamiento independiente o junto con otros modos de tratamiento. La encefalitis NMDAR es categorizada como I/ IC (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad), ya que las pautas de la ASFA dependen de la evidencia de aféresis publicada para hacer sus recomendaciones. La TPE es un tratamiento de 1 y 2 línea en Encefalitis NMDAR, hay poca orientación con respecto a la urgencia de la realización del procedimiento, lo programado en el intercambio del volumen plasmático es de 1 a 1,5, ya que elimina del 60 al 70% de cualquier sustancia en el compartimento intravascular y el líquido de reemplazo más comúnmente utilizado es la albúmina al 5% .

Neyens et al (2018): menciona un estudio de 505 pacientes, con cohorte compuesta por pacientes de 18 a 35 años con signos y/o síntomas de encefalitis, convulsiones y LCR inflamatorio en los que se excluyeron las etiologías bacterianas y virales; las cuales presentaron muestras pareadas de suero y líquido cefalorraquídeo que identificaron anticuerpos anti-NMDA en 1%. Otro estudio que reclutó a 203 pacientes con encefalitis, donde se reveló una

tasa de positividad de anticuerpos anti-NMDA del 4%. Encefalitis Project, evaluó 47 casos en un período de 3 1/2-año a pacientes jóvenes que presentaron un signo o síntoma sugestivo de posible ANRE; 32 fueron confirmados. Las anomalías del líquido cefalorraquídeo se detectan hasta en el 90% de los pacientes con ANRE. La determinación de los títulos de anticuerpos en el LCR es útil ya que se correlacionan con el resultado clínico y seguimiento de respuesta al tratamiento. De primera línea se usan esteroides (metilprednisolona 1 g / día durante 5 días) con inmunoglobulina intravenosa (IGIV 0,4 g / kg / día durante 5 días) o plasmaféresis, administrada de manera temprano con resultados positivos definidos con escala Rankin modificada de 0 a 2 (0: asintomático, 1: sin discapacidad significativa y 2: discapacidad leve. En los casos de ANRE específicos en UCI, se observaron buenos resultados neurológicos en el 57% (a los 6 meses) y en el 88% (a los 24 meses), lo que es comparable a todos los pacientes con ANRE.

Según Chinar Osman et al, (2019): en una revisión sistemática reciente sobre el recambio plasmático en la encefalitis pediátrica anti-NMDA, se identificó en 71 artículos que informaban en un total de 242 pacientes, un tiempo medio hasta el primer tratamiento en 21 días. La plasmaféresis se combinó con corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas, que evidenciaron hacia un mejor resultado cuando el recambio plasmático se realizó temprano y cuando se administró con corticosteroides. La ASFA concluyen que el intercambio de plasma probablemente sea eficaz cuando se administra en combinación con corticosteroides o inmunoglobulinas intravenosas y es parte de la terapia de primera línea. Este artículo menciona la clasificación de la encefalitis NMDAR según ASFA como IC, probablemente efectiva.

En la publicación realizada, por Rosa Rössling y Harald Prüss (2020): definen que no existe un estándar de tratamiento claro basado en evidencia, sin embargo, las estrategias de tratamiento de primera línea incluyen corticosteroides en dosis altas (ciclo de tres a cinco días de 1000 mg de metilprednisolona intravenosa), inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (2 g / kg de peso corporal durante tres a cinco días) y aféresis. El recambio plasmático terapéutico es recomendado por la Sociedad Alemana de Neurología como tratamiento escalonado de casos severos de EA, con al menos cinco veces en días alternos e incluso de siete a diez ciclos para una reducción significativa de los títulos de anticuerpos contra el LCR cuando son predominantes.

En un estudio retrospectivo, 2/14 pacientes mostraron una mejoría clínica significativa después de los esteroides, mientras que 9/14 pacientes que recibieron aféresis adicional

mejoraron en el durante el tercer y quinto ciclo de la terapia, siendo tratamiento de primera línea ideal para esta patología autoinmune.

Mark A Ellul, Greta Wood y Harriet Van Den Tooren et al (2020) refieren que la terapia de primera línea está enfocada en reducir rápidamente los niveles de anticuerpos, con corticosteroides intravenosos combinados con inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático. El inicio temprano de la terapia inmunológica se asocia con un mejor resultado en series retrospectivas, con > 80% de los pacientes con encefalitis NMDA-R que no tienen más que una discapacidad leve (escala de Rankin modificada 2) a los 2 años, en comparación con quienes tuvieron encefalitis infecciosa.

En su publicación en el año 2018, Staley et al, demuestran que en los estudios una frecuencia variable de prevalencia de tumores varía del 38 al 60%, dependiendo del sexo y la edad. En un estudio de cohorte retrospectivo, el 97% de los casos documentados asociados con una neoplasia ocurrieron en pacientes mujeres y más del 50% de los casos se asocian con teratomas ováricos, lo que sugiere una estrecha relación inmunopatológica entre estas dos enfermedades, mientras que, en los pacientes masculinos, la prevalencia de la asociación con el tumor es solo 3-15%. El tratamiento debe enfocarse de manera individualizada y dirigido a la causa como a las secuelas de la enfermedad. La TPE es terapia de primera línea, categoría I, según ASFA 2016. El orden óptimo de tratamientos entre corticosteroides, IVIG y TPE no está bien definido; sin embargo, series de casos retrospectivas recientes sugieren que el inicio temprano de la TPE antes de la IVIG puede mejorar los resultados en la mayoría de los pacientes que responden a la inmunoterapia combinada.

En su artículo Roberts et al, (2020) refieren que la encefalitis anti-NMDAR puede ocurrir como una encefalitis autoinmune post-viral; la conexión entre la anti-NMDAR después de la encefalitis por herpes simple ha sido bien establecida. En una gran serie se encontró que el 37% de los pacientes eran menores de 18 años y más del 80% eran mujeres y en mayores de 18 años aproximadamente un 50% tienen un tumor subyacente, comúnmente un teratoma ovárico (mujeres) y en los hombres sólo el 5% tienen un tumor identificable. El diagnóstico se basa mediante la confirmación de autoanticuerpos en suero y LCR, siendo el gold standard la detección en LCR. Estudio Gresa Arribas et al, encontraron que la sensibilidad de anti-NMDAR Ab en el LCR es del 100%, más alta que la sensibilidad del 85,6% para el suero, ambos títulos tienen una especificidad del 100%; en el diagnóstico, este estudio encontró una disminución temprana de los títulos de anticuerpos en el LCR durante los primeros meses de la enfermedad y se correlacionó con un buen resultado. La presentación clínica se puede dividir

en fases, la fase prodrómica se informa en 50% de los casos; una serie de casos describió inestabilidad autonómica en el 69% de los pacientes (el 91% eran mujeres con una mediana de edad de 23 años), (37%) presentó con arritmia cardíaca, un (36%) distermia y (21%) inestabilidad de presión arterial. Los tratamientos de primera línea incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y terapia de intercambio de plasma; que mejoran los síntomas en el 50% de los casos. Los estudios no han demostrado un régimen preferido, pero los tratamientos de primera línea se usan en conjunto.

## Capítulo V

### 5. Conclusiones

- La clínica de los pacientes con encefalitis NDMAR es de inicio agudo, con síntomas neuropsiquiátricos, fiebre, malestar general y cefalea, por lo que estos hallazgos clínicos nos pueden guiar a descartar procesos infecciosos o paraneoplásicos. El prescindir de ambos diagnósticos nos orienta a sospechar de una patología autoinmune.
- La técnica para descartar un proceso infeccioso y confirmar un diagnóstico inicial, son los hallazgos del líquido cefalorraquídeo que requieren la presencia de anticuerpos anti-NMDAR.
- La neuroimagen con resonancia magnética (RM) es fundamental, aunque los hallazgos son inespecíficos o normales hasta en un tercio de los casos.
- La electroencefalografía (EEG) identifica cambios encefalopáticos que pueden respaldar el diagnóstico, pero son inespecíficos, se puede diagnosticar un estado epiléptico no convulsivo o distinguir las convulsiones. La encefalitis por NMDAR puede estar asociada con el patrón EEG característico del cepillo delta extremo.
- Para la confirmación del diagnóstico se debe cumplir 3 criterios: menos de 3 meses con síntomas neuropsiquiátricos, encefalograma y/o análisis de LCR alterado y síntomas inexplicables sin ninguna otra condición o desorden (ver figura 3).
- En la encefalitis autoinmune con anticuerpos anti-NMDAR, se da una internalización de receptores. El receptor NMDA es una proteína de tejido cerebral que ayuda a controlar pensamientos, humor, movimientos y el estado de ánimo, lo que explica que el cuadro clínico sea predominantemente con síntomas neuropsiquiátricos. Debido a la dificultad del diagnóstico preciso, no existen datos de incidencia y prevalencia de este tipo de encefalitis autoinmune en la población general.
- Los mecanismos fisiopatológicos exactos de la enfermedad son desconocidos. Sin embargo, existen tres teorías que explican la aparición de los anticuerpos anti-NMDAR: la inmunidad paraneoplásica, en el cual los anticuerpos anti-NMDAR sería un síndrome autoinmune inducido por adyuvantes, el mimetismo molecular, en el cual existe un agente patógeno similar a los receptores NMDAR y se da una reacción cruzada. Por último existe la teoría de la producción de anticuerpos anti-

NMDAR, en la que la tolerancia inmunológica falla y no logra detener la acción de los anticuerpos contra este tipo de receptores; posteriormente atraviesa la BHE.

- El tratamiento de primera línea consiste en corticosteroides IV en altas dosis (carga y de mantenimiento), inmunoglobulinas y aféresis; el intercambio de plasma realizado de manera temprana es más eficaz cuando se administra en combinación con corticosteroides o inmunoglobulinas intravenosas, tanto en niños como en adultos.
- El tratamiento de segunda línea está reservado cuando existe respuesta refractaria al tratamiento de primera línea, este consiste en ciclofosfamida, rituximab y tocilizumab, en la mayoría de los casos.
- Se ha demostrado que el recambio plasmático terapéutico es efectivo, pero no existe bibliografía que sustente que podría empeorar el cuadro si fuera el diagnóstico equivocado y se tratara de una encefalitis infecciosa. De la misma manera, no hay bibliografía suficiente que sustente o respalde la superioridad del tratamiento de segunda línea sobre la aféresis plasmática. La decisión de cuál curso de tratamiento seguir, debe ser tomada valorando el cuadro del paciente, la disponibilidad de equipo y la capacitación del personal hospitalario.
- El recambio plasmático terapéutico es la primera y mejor línea de tratamiento para la encefalitis anti – NMDAR en administración conjunta con corticosteroides; por su efectiva resolución de síntomas y mejoría en el pronóstico neurológico de estos pacientes.

### **Recomendaciones**

- Realizar más investigaciones a nivel nacional, ya que existen muy pocas publicaciones al respecto, creándose un sesgo diagnóstico desapercibido en centros hospitalarios nacionales.
- Revisar el algoritmo para diagnóstico y manejo oportuno de esta patología autoinmune.
- Ejecutar historia clínica detallada y valorar signos de alerta en la evolución de la sintomatología y características de los pacientes para confirmar criterios diagnósticos.

- Aplicar guías de práctica clínica y diagnóstico basados en evidencia e investigación, según los lineamientos de entidades internacionales de reconocimiento como la ASFA.
- Identificar un diagnóstico oportuno y temprano, para recuperar el déficit cognitivo y mejorar el pronóstico neurológico funcional a esos usuarios.
- Capacitar al personal hospitalario para brindar un soporte terapéutico temprano y eficiente

## Capítulo VI

### 6. Referencias

- Alejandro Barquero Madrigal . Encefalitis Autoinmune Por Anticuerpos Antirreceptor De NMDAR Reporte De Caso. Neuroeje, 2016.
- Alfonso Gutiérrez, Miguel Barboza. Encefalitis Por Anticuerpos Contra El Receptor N–Metil–D–Aspartato: Presentación De Un Caso. Rev Cubana Neurol Neurocir, 2013.
- Amalia Bravo Lindoro, Doris Méndez Jacome, Margarita Medina Macías, Yadira Béjar Ramírez, Sergio Sánchez Guerrero. Aféresis terapéutica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44 (Supl 2): 77-80.
- American Society of Apheresis. (05/ 06/2020). ASFA. Recuperado de <https://www.apheresis.org/news/466523/Journal-of-Clinical-Apheresis-2019-Special-Review-Issue-Now-Available.htm>
- American Society Of Apheresis. (2016). Guidelines On The Use Of Therapeutic Apheresis In Clinical Practice–Evidence–Based Approach From The Writing Committee Of The American Society For Apheresis: The Seventh Special Issue.American Society Of Apheresis.
- Anand Padmanabhan, Nicolle Aqui, Nancy M. Dunbar, Laura Connelly-Smith, Rasheed A. Balogun, Reinhard Klingel, Jennifer Schneidemanns Erin Meyer, Huy P. Pham, Volker Witt, Yanyun Wu, Nicole D. Zantek, Joseph Schwartz. (2018). Guidelines On The Use Of Therapeutic Apheresis In Clinical Practice - Evidence–Based Approach From The Writing Committee Of The American Society For Apheresis: The Eighth Special Issue.American Society Of Apheresis.
- Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy Kc, Cotter Dr. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Review Of Clinical Presentation, Diagnosis And Treatment. Bjpysch Bull. 2015 Feb;39(1):19-23.
- Campano-Perez, I. L., Oliviera-Fernandez, R., Gonzalez-Freire, L., & Crespo-Diz, C. (2018). Use Of Plasma Exchange As Therapeutic Tool In Clinical Practice. Farmacia Hospitalaria.
- Chegini, A., Karvigh, S. A., Rahbar, M., & Rayeni, A. S. (2019). Therapeutic Apheresis In Neurological, Nephrological And Gastrointestinal Diseases. Transfusion And Apheresis Journal.

- Chinar Osman, Rachel Jennings, Khaled el-Ghariani, Ashwin Pinto. (2019). Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol* .
- Collao-Parra, J. P., Romero-Urra, C., & Delgado-Derío, C. (2018). Encefalitis Autoinmunes: Criterios Diagnósticos Y Pautas Terapéuticas. *Revista Médica De Chile*.
- Cordula Fassbender, Reinhard Klingel, Wolfgang Köhler. Immunoabsorption for autoimmune encephalitis . *Atherosclerosis Supplements* 30 (2017) 257-263.
- De Back, D. Z., Neyrick, M. M., & Vrieling, H. (2019). Therapeutic Plasma Apheresis: Expertise And Indications. *Transfusion And Apheresis Journal*.
- Dubey, D., Pittock, S. J., Kelly, C. R., Mckeon, A., Lopez-Chiriboga, A. S., Lennon, V. A., . . . Jan-Mendel. (2018). Autoimmune Encephalitis Epidemiology And A Comparison To Infectious Encephalitis. *Annals Of Neurology*.
- Dustin Anderson, Nabeela Nathoo, Jennifer A McCombe, Penelope Smyth and Peter G Brindley.(2020)Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A primer for acute care healthcare professionals. *Journal of the Intensive Care Society* .
- Elizabeth M. Staley, Rabia Jamy, Allan Q. Phan, David A. Figge, and Huy P. Pham.(2018) N-Methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis, and Management. *ACS Chemical Neuroscience*.
- Francesc Graus, Maarten J Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G Bien,Tania Cellucci, Irene Cortese, Russell C Dale, Jeffrey M Gelfand, Michael Geschwind, Carol A Glaser, Jerome Honnorat, Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Sarosh R Irani, Eric Lancaster, Frank Leypoldt, Harald Prüss, Alexander Rae-Grant, Markus Reindl, Myrna R Rosenfeld, Kevin Rostásy, Albert Saiz, Arun Venkatesan, Angela Vincent, Klaus-Peter Wandinger, Patrick Waters And Josep Dalmau. A Clinical Approach To Diagnosis Of Autoimmune Encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 April ; 15(4): 391–404.
- Frank Leypoldt, Thais Armangue And Josep Dalmau . Autoimmune Encephalopathies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1338 (2015) 94–114 .
- Gabriel Torrealba Acosta (2012). Resúmenes de Neurofisiología Humana. Universidad de Costa Rica.
- Giovanna Cannas, Xavier Thomas. Supportive care in patients with acute leukaemia: historical perspectives. *Blood Transfus* 2015; 13: 205-20

- Heine, J., Ly, L.-T., Lieker, I., Slowinski, T., Finke, C., Pruss, H., & Harms, L. (2016). Immunoabsorption Or Plasma Exchange In The Treatment Of Autoimmune Encephalitis: A Pilot Study. *Journal Of Neurology*.
- Huy P. Pham, Elizabeth M. Staley, Joseph Schwartz. Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfusion and Apheresis Science* 58 (2019) 237–246.
- Irani, S. (2019). Nmdar-Antibody Encephalitis. *Encephalitis Society*
- J.J. Halperin . Diagnosis And Management Of Acute Encephalitis. *Handbook Of Clinical Neurology, Vol. 140 (3rd Series) Critical Care Neurology, Part I . E.F.M. Wijdicks And A.H. Kramer, Editors ( 2017 )Elsevier B.V.*
- José Luis Quintanar Stephano(2013). *Neurofisiología Básica. Universidad Autónoma de Aguascalientes. México.*
- Josep Dalmau And Francesc Graus. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 378;9 *Nejm.Org* March 1, 2018.
- Joyutpal Das , Vanisha D. Chauhan, Daniel Mills, Nicholas J. Johal, Maevis Tan, Rachael Matthews, Ryan Keh, James B. Lilleker, David Gosal, Nazar Shar. Therapeutic Plasma Exchange In Neurological Disorders: Experience From A Tertiary Neuroscience Centre. *Transfusion And Apheresis Science, Elsevier Ltd, 2019.*
- Kelley, B. P., Patel, S. C., Marin, H. L., Mitsias, P. D., & Griffith, B. (2017). Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology And Imaging Review Of An Overlooked Diagnosis. *American Journal Of Neuroradiology*.
- Lancaster, E. (2016). The Diagnosis And Treatment Of Autoimmune Encephalitis. *Journal Of Clinical Neurology*.
- Lívia Almeida Dutra, Fabiano Abrantes, Fabio Fieni Toso, José Luiz Pedroso, Orlando Graziani Povoas Barsottini, Romana Hoftberger. Autoimmune Encephalitis: A Review Of Diagnosis And Treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(1):41-49.
- Manuel Marrón-Peña. Historia de la transfusión sanguínea. *Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 40. No. 3 Julio-Septiembre 2017.*
- Mariño, N., Triana, J., Nieto, V., Vergara, J. P., Silva, M., & Palacios, E. (2019). Encefalitis Autoimmune: Experiencia De Una Serie De Casos . *Repertorio De Medicina Y Cirugía*.

- Mark A Ellul, Greta Wood, Harriet Van Den Tooren, Ava Easton, Ashik Babu and Benedict D Michael. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clinical Medicine* 2020 Vol 20, No 4: 389–92 .
- Matteo Gastaldi & Anaïs Thouin & Angela Vincent. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies And Immunotherapies. *Neurotherapeutics* (2016) 13:147–162.
- Mine Hayriye Sorgun, Seyda Erdogan, Meltem Bay, Erol Ayyildiz, Nezh Yücesan, Osman Iihan, Canan Yücesan. Therapeutic Plasma Exchange In Treatment Of Neuroimmunologic Disorders: Review Of 92 Cases. *Transfusion And Apheresis Science* 49 (2013) 174–180.
- M. Kamran Mirza, Jennifer Pogoriler, Kristen Paral, Vijayalakshmi Ananthanarayanan, Saptarshi Mandal, Abdul Mazin, Beverly Baron And Elie Richa. Adjunct Therapeutic Plasma Exchange For Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Case Report And Review Of Literature. *Journal Of Clinical Apheresis* 26:362–365 (2011)
- Monica Gomes Ferreira, Victoria Lapresa Alcalde, María Helena García Sánchez, Lourdes Hernández Hernández, María José Doyague Sánchez. (2018). Successful Treatment Of Anti-NMDAR Receptor Encephalitis With Early Teratoma Removal And Plasmapheresis. A Case Report. *Medicine*
- Newman, M. P., Blum, S., Wong, R. W., Scott, J. G., Prain, K., Wilson, R. J., & Gilis, D. (2016). Autoimmune Encephalitis. *Intern Medicine Journal*.
- Neyens, Ron, George E. Gaskill, Julio A. Chalela.(2018). Critical Care Management of Anti-N-Methyl-d- Aspartate Receptor Encephalitis. Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc.
- Osman Chinar, Rachel Jennings, Khaled el-Ghariani, Ashwin Pinto. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol* 2019.
- Ozkale, M., Ozkale, Y., Kozanoglu, I., & Erol, I. (2018). Overview Of Therapeutic Plasma Exchange In Pediatric Neurology: A Single-Center Experience. *Acta Neurológica Belga*.
- Richard S. Snell.(2014) *Neuroanatomía clínica*.Wolters Kluwer Health España, S.A sétima edición.
- Reyes, J. D. (2019). Análisis de la epidemiología, respuesta terapéutica, y pronóstico en los pacientes con Encefalitis Autoinmune en los Hospitales México, San Juan de

Dios, Rafael Ángel Calderón Guardia, Maximiliano Peralta Jiménez, Nacional de Niños, en el periodo. Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas.

- Ron R. Neyens, Pharmd; George E. Gaskill, Pharmd; Julio A. Chalela, Md. Critical Care Management Of Anti-N-Methyl-D- Aspartate Receptor Encephalitis. Society Of Critical Care Medicine And Wolters Kluwer Health, Inc. September 2018 . Volume 46 . Number 9.
- Rosa Rössling and Harald Prüss. Apheresis in Autoimmune Encephalitis and Autoimmune Dementia. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2683.
- Santiesteban-Velazquez, N. D., & Merayo-Llanes, R. Y. (2011). Encefalitis Sinápticas Autoinmunes. *Revista Mexicana De Neurociencia*, 204-209.
- Satish Khadilkar, Girish Soni, Sarika Patil, Abhinay Huchche, Hinaben Faldu. Autoimmune Encephalitis: An Update. *Journal Of The Association Of Physicians Of India.* Vol. 65. February 2017.
- Tobias Moser , Gayane Harutyunyan , Anush Karamyan , Ferdinand Otto , Carola Bacher , Vaclav Chroust , Markus Leitinger , Helmut F. Novak , Eugen Trinkka And Johann Sellner. Therapeutic Plasma Exchange In Multiple Sclerosis And Autoimmune Encephalitis: A Comparative Study Of Indication, Efficacy And Safety. *Brain Sci.* 2019, 9, 267.
- Torres-Ballesteros, V., Murcia-Rojas, D., Ochoa-Urrea, M., Vargas-Osorio, J., Bernal-Pacheco, O., & Moreno-Moreno, J. (2020). Las Diferentes Facetas De La Encefalitis Autoinmune. *Acta Neurológica Colombiana*.
- Tran, M.-H., Mkhikian, H., Perez-Alvarez, I., & Demetriou, M. (2018). Long-Term Plasma Exchange As Maintenance Therapy For Cerebellar-Type Hashimoto's Encephalopathy, A Case Report. *Transfusion And Apheresis Science*.
- Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis.(W Köhler, S. Ehrlich , C. Dohmen , M. Haubitz , F. Hoffmann , S. Schmidt , R. Klingel, A. Kraft , T. Neumann-Haefelin , H. Topka , O. Stich , A. Baumgartner and C. Fassbender. *European Journal of Neurology* 2015, 22: 203–206
- W.F. Clark, S.S. Huang Introduction To Therapeutic Plasma Exchange. *Transfusion And Apheresis Science* 58 (2019) 228–229.
- Yan Zhang & Gang Liu & Mengdi Jiang & Weibi Chen & Yingying Su. Efficacy Of Therapeutic Plasma Exchange In Patients With Severe Refractory Anti-NMDAR

Receptor Encephalitis. The American Society For Experimental Neurotherapeutics, Inc. 2019.

- Zuliani, L., Nosadini, M., Gastaldi, M. Et Al. Management Of Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis In Adults And Children: Literature Review And Consensus-Based Practical Recommendations. *Neurol Sci* 40, 2017–2030 (2019).