



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

GM-CCF-1365-2025

25 de marzo de 2025

Para: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales y Hospitales Periféricos y Centros Especializados.

De: Comité Central de Farmacoterapia

Dra. Olga Paola Vásquez Barquero
Secretaría Técnica

Reciban un cordial saludo. En la sesión extraordinaria 2025-12, el Comité Central de Farmacoterapia ha avalado la actualización de lineamiento integral para el manejo terapéutico de encefalitis autoinmune

Actualización de lineamiento integral para el manejo terapéutico de Encefalitis Autoinmune

Objetivo: estandarizar el manejo de la Encefalitis Autoinmune (EA) en todas las unidades de atención de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S), que proporcionan atención especializada y directa para esta patología, asegurando un tratamiento uniforme y basado en la evidencia para mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

A. Criterios diagnósticos

1. **Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune posible:** cumplir 3 de los siguientes criterios
 - a. Aparición subaguda (menos de 3 meses) de déficit de memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.
 - b. Presencia de al menos uno de los siguientes:
 - i. Nuevos hallazgos focales del SNC.
 - ii. Crisis epilépticas (nueva aparición).
 - iii. Pleocitosis en LCR (más de 5 células/mm³ en recuento de glóbulos blancos).
 - c. Características de resonancia magnética sugestivas de encefalitis



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- d. Exclusión razonable de causas alternativas: infección SNC, encefalopatía séptica, encefalopatía metabólica, toxicidad por fármacos (incluidas convulsiones por fármacos, encefalopatía posterior reversible, síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno, abstinencia de fármacos), enfermedad cerebrovascular, trastornos neoplásicos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos epilépticos, trastornos reumatológicos (lupus, sarcoidosis, otros), Kleine-Levis, síndrome de Reye (en niños), enfermedades mitocondriales, errores innatos del metabolismo (niños).
2. **Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune definitivos:** cumplir con los 4 criterios siguientes:
- a. Aparición subaguda (menos de 3 meses) de déficit de memoria de trabajo, crisis epilépticas o síntomas psiquiátricos.
 - b. Anomalías cerebrales en RM bilateral en lóbulos temporales mediales.
 - c. Al menos uno de los siguientes:
 - i. Pleocitosis en LCR
 - ii. EEG con actividad epiléptica u ondas lentas.
 - d. Exclusión de causas razonables alternativas: ver punto 1.d.

B. Terapéutica

1. Esquema terapéutico pediátrico:

Primera línea:

- **Metilprednisolona:** 20-30 mg/kg/d (máx. 1g/d), durante 5 días. IV + **Inmunoglobulina:** 0.4g/kg/día, durante 2-5 días. IV.

En caso de fallo de este esquema:

- **Plasmaféresis:** en caso de fallo del esquema del corticoesteroide + inmunoglobulina:
 - Volumen de plasma a intercambiar: 1-1.5 x volumen plasmático estimado del paciente.
 - Volumen plasmático estimado (litros) = 0.07 X peso (kg) X (1-hematocrito)
 - Se redondea a los 500 ml más cercanos, con dosis máxima de 4000 ml
 - Número y frecuencia de sesiones: 5-7 sesiones, diaria o días alternos.
 - Parámetros de filtrado: flujo: 100-150 ml/min a temperatura de 37 °C



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

**Si 2 semanas luego de iniciada la primera terapia de inmunomodulación no se observa una respuesta (se considera que hay respuesta al tratamiento si la sintomatología mejora en un 50%), hay que seguir con el paso siguiente de tratamiento.*

Segunda línea- (Rituximab / Ciclofosfamida)

- **Rituximab** –se debe realizar medición de CD 19 por citometría de flujo basal, a las 4 semanas y a los 6 meses. Las dosis recomendadas son:
 - 500 mg para pacientes con peso corporal <40kg o 1000 mg para pacientes con peso corporal >40kg, dos dosis separadas por dos semanas (día 1 y 14) IV.
 - 375 mg - 750 mg/m² (máxima dosis 1g), dos dosis, separadas por dos semanas (día 1 y 14) IV.
 - Premedicar según la recomendación institucional.
- **Ciclofosfamida**
 - 750 mg/m² IV pasar en 1 h cada 4 semanas, se recomienda distanciar en casos necesario según los niveles de reporte en hemograma.
 - Premedicar con antieméticos y MESNA si fuera necesario
 - Asegurar una buena hidratación, si no hay seguridad con la vía oral, usar sueros IV.

Mantenimiento: Los pacientes que salgan de su crisis deben quedar en terapia de supresión crónica con azatioprina o micofenolato de mofetilo.

Recaída: Si los pacientes recaen utilizando dosis plenas de azatioprina (2.5-3 mg/Kg PO x día) o micofenolato de mofetilo (750 a 1500 mg c/12 horas) y con corroboración de cumplimiento por parte del paciente y tienen un CD19/CD20 de más de 1%, se puede considerar la reinfusión del esquema de rituximab a la dosis de 500 mg una única dosis.

2. Esquema terapéutico adultos:

- Iniciar tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico clínico compatible de EA y exclusión de causa infecciosa.
- El tratamiento antimicrobiano debe ser considerado en presentaciones clínicas sugestivas de infección antes de iniciar inmunoterapia.

Primera Línea

Encefalitis autoinmune leve -moderada: Monoterapia con esteroides (considerada en casos como encefalitis anti-LGI1 con convulsiones en aislamiento relativo).



Encefalitis autoinmune grave:

- **Metilprednisolona:** 1g al día, durante 3-5 días IV + **inmunoglobulina (IgIV):** 0.4g/kg/día, durante 2-5 días IV
- **Plasmaféresis (PLEX):** En caso de fallo del esquema del corticoesteroide + inmunoglobulina
 - 1 sesión cada dos días durante 5-7 ciclos.
 - Volumen de plasma a intercambiar: 1-1.5 x volumen plasmático estimado del paciente
 - Volumen Plasmático Estimado (litros) = 0.07 X peso (kg) X (1-hematocrito)
 - Se redondea a los 500 ml más cercanos, con dosis máxima de 4000 ml
 - Número y frecuencia de sesiones: 5-7 sesiones, diaria o días alternos.
 - Parámetros de filtrado: Flujo: 100-150 ml/min; Temperatura: 37 °C

Uso de corticosteroides posterior al tratamiento inicial:

- Reducir gradualmente los corticosteroides para prevenir recaídas tempranas, a menos que exista una contraindicación médica.
- Recomendar una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona oral, disminuyendo gradualmente durante 4 a 12 semanas.
- Alternativamente, considerar esteroides en pulso semanalmente durante 6 semanas, seguido de cada 2 semanas durante otras 6 semanas.
- En encefalitis por anticuerpos LGI1 o NMDAR, se pueden ser preferible los pulsos intravenosos en lugar de reducción gradual oral.

Definición de fracaso del tratamiento:

- Se considera que hay respuesta al tratamiento si la sintomatología mejora en un 50%.
- Se define fracaso al tratamiento si no hay mejoría o hay empeoramiento 5-10 días después del inicio del tratamiento en EA grave y 2-4 semanas en EA leve/moderada.
- Se deben utilizar medidas objetivas (frecuencia de convulsiones, puntuaciones cognitivas) para definir el fracaso del tratamiento.
- Si se establece la presencia de fracaso al tratamiento de primera línea se recomienda escalar a terapia de segunda línea, asegurando la correcta confirmación del diagnóstico de EA.

Segunda Línea- (Rituximab / Ciclofosfamida)

La elección del tratamiento depende de la presencia de anticuerpos específicos y neoplasias.

- **Tratamiento agudo de segunda línea para anticuerpos de superficie celular o negativos:**



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- **Rituximab:** Preferido debido a su eficacia y perfil de seguridad, se debe realizar medición de CD 19 por citometría de flujo basal, a las 4 semanas y a los 6 meses. La dosis recomendada es: 1 g IV stat y repetir a las 2 semanas, total dos dosis.

- **Ciclofosfamida:**
 - 750 mg/m² IV pasar en 1 h cada 4 semanas, se recomienda distanciar más según el hemograma – durante 3 a 6 meses.
 - Asegurar una buena hidratación, si no hay seguridad con la vía oral, usar sueros IV y premedicar con antieméticos y MESNA si fuera necesario.

- **Tratamiento agudo de segunda línea para anticuerpos intracelulares**
 - **Ciclofosfamida:** esquema preferido para encefalitis paraneoplásica con autoanticuerpos contra dianas intracelulares.
 - 750 mg/m² IV pasar en 1 h cada 4 semanas, se recomienda distanciar más según el hemograma – durante 3 a 6 meses.
 - Asegurar una buena hidratación, si no hay seguridad con la vía oral, usar sueros IV y premedicar con antieméticos y MESNA si fuera necesario.

 - **Rituximab:** considerar cuando la ciclofosfamida esté contraindicada. Se debe realizar medición de CD 19 por citometría de flujo basal, a las 4 semanas y a los 6 meses. Dosis de 1 g IV stat y repetir a las 2 semanas, total dos dosis.

Mantenimiento: Los pacientes que salgan de su crisis deben quedar en terapia de supresión crónica con Azatioprina o Micofenolato.

Recaída: Si los pacientes recaen utilizando dosis plenas de azatioprina (2.5-3 mg/Kg PO x día) o micofenolato de mofetilo (750 a 1500 mg c/12 horas) y con corroboración de cumplimiento por parte del paciente y tienen un CD19/CD20 de más de 1%, se puede considerar la reinfusión del esquema de rituximab a la dosis de 500 mg una dosis.

Minimización de riesgos:

Criterios de minimización:

- Es necesario realizar minimización de riesgos:
- Hemograma y pruebas de función hepática.
- Realizar la valoración del IGRA para descartar tuberculosis.
- Cuantificación de inmunoglobulinas y CD19.
- Identificación de anticuerpos para varicela zóster, hepatitis B y C, VIH, VEB y CMV).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Gerencia Médica

Comité Central de Farmacoterapia

Teléfono: 2539-0000 ext. 8604, 8610

Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

- Esquema de vacunación completo, en caso de aplicación de vacunas con virus vivo o vivo atenuado, esperar al menos 4 semanas y 2 semanas en caso de vacunas con virus inactivado.
- Valorar uso previo o actual de tratamiento antineoplásico, inmunosupresor o inmunomodulador por posible efecto aditivo.
- Prueba de embarazo negativa en pacientes femeninas.

Contraindicaciones

Rituximab: hipersensibilidad a la droga o ingrediente, hipersensibilidad a proteína murina, infección severa activa.

No se debe dar lactancia durante el tratamiento y 6 meses después. Precaución en mujeres en edad reproductiva, adultos mayores, infección latente, infección crónica, portadores de HBV, enfermedad cardiovascular (angina, historia de angina, arritmia, etc.), enfermedad pulmonar, alto riesgo neoplásico.

Ciclofosfamida: hipersensibilidad severa a la droga o el ingrediente, obstrucción urinaria, recuento absoluto de neutrófilos < a 1500, conteo plaquetario <50000, primer semestre del embarazo.

Prescripción: exclusiva por especialistas en: Neurología e Inmunología. No se requiere llenado de formulario.

Cualquier otra indicación o variación en uso de lo aquí expuesto debe ser elevado mediante solicitud no LOM de medicamento crónico al Comité Central de Farmacoterapia.

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica mediante correo electrónico gm_df_amt@ccss.sa.cr

Cc:

Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica

Área de Farmacoeconomía

Dirección de Farmacoepidemiología