

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

PSICOSIS AUTOINMUNE. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la comisión del programa de estudios de posgrado en Psiquiatría para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría

SUSTENTANTES:

DR. MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ CRUZ

DR. JORGE EDUARDO SÁNCHEZ CAMPOS

TUTOR:

DR. ROLANDO RAMÍREZ GUTIÉRREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicatoria

Este trabajo es dedicado a todas las personas que en mayor o menor grado han formado parte de mi formación académica y personal a lo largo de todos estos años de residencia. Además una dedicatoria especial a la persona que a sido mi roca y mi fortaleza en mis momentos más oscuros, a mi amada compañera de vida Isa y a mis dos hijos quienes son el motor por el que camino día a día

Jorge Eduardo Sánchez Campos

Este trabajo quiero dedicarlo especialmente a mis padres. El mismo, es sin dudas fruto del ejemplo, amor y apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de la vida. También a cada una de las personas que han sido parte de mi formación, en especial, aquellos que de manera incondicional me han apoyado en los momentos en que más lo he necesitado. También a mis hijos, los cuales son la luz de mis ojos y el motor principal de mi crecimiento personal y profesional.

Miguel Hernández Cruz

Agradecimientos

Nuestro principal y más fuerte agradecimiento es primero para Dios por permitirnos llegar al final de este camino, a nuestro tutor el Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez y la lectora Dra. Karla González Rodríguez, quienes fungieron como guías para poder concluir este proyecto de graduación.

Le agradecemos al Dr Antonio Sanabria Quiroz por el trabajo realizado en el ámbito de la Neuropsiquiatría en el Hospital Nacional Psiquiátrico, el cual sirvió de inspiración para el desarrollo de este trabajo y por el apoyo que siempre nos ha brindado.

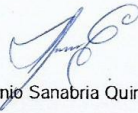
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Posgrado de Psiquiatría

APROBACIÓN

TRABAJO DE GRADUACIÓN

La dirección del Comité de Posgrado en Psiquiatría, y este tribunal, hacen constar que el trabajo final de Graduación: "Psicosis autoinmune. Una revisión sistemática", elaborado por el Dr. Miguel Ángel Hernández Cruz y el Dr. Jorge Eduardo Sánchez Campos, fue sometido a revisión por el tribunal examinador y es aprobado, cumpliendo de esta forma con lo estipulado por la Universidad de Costa Rica y en Centro de Desarrollo Estratégico e información en Salud y Seguridad Social para optar por el título de Especialista en Psiquiatría.

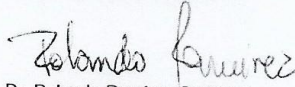


Dr. Antonio Sanabria Quirós

Coordinador Nacional

Comité Director Posgrado de Psiquiatría

Médico Especialista Psiquiatra



Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez

Tutor de Tesis

Médico Especialista en Psiquiatría



Dra. Karla González Rodríguez

Lectora de Tesis

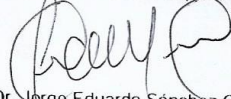
Médico Especialista Psiquiatría



Dr. Miguel Ángel Hernández Cruz

Estudiante de posgrado

Residente de Psiquiatría



Dr. Jorge Eduardo Sánchez Campos

Estudiante de posgrado

Residente de Psiquiatría



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Miguel Ángel Hernández Cruz, con cédula de identidad 8-0081-0504, en mi condición de autor del TFG titulado Psicosis autoinmune. Una revisión sistemática

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Miguel Ángel Hernández Cruz

Número de Carné: A52669 Número de cédula: 8-0081-0504

Correo Electrónico: hernandezcruzmag@gmail.com

Fecha: 30.06.2021 Número de teléfono: 88765062

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): DR. Rolando Ramírez Gutiérrez

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Jorge Eduardo Sanchez Campos, con cédula de identidad 112320785, en mi condición de autor del TFG titulado Praxis autoinmune. Una Revisión sistémica

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Jorge Eduardo Sanchez Campos
Número de Carné: B79696 Número de cédula: 112320785
Correo Electrónico: JORGE.SANCHEZCAMPOS@ucr.ac.cr
Fecha: 30/6/21 Número de teléfono: 70140079
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Rolando Ramirez Gutierrez

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
INTRODUCCION	15
II. OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GENERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
III. MARCO TEORICO.....	21
3.1 Antecedentes históricos	21
3.2 Evidencia que vincula la inflamación, la desregulación inmunológica y la autoinmunidad con la neurobiología de la psicosis.....	22
3.3 Autoanticuerpos neuronales en trastornos psicóticos.....	26
3.4 Factores que desencadenan la autoinmunidad del SNC.....	32
3.5 Diagnóstico de la psicosis de origen autoinmune.....	33
3.6 Diagnóstico Diferencial.....	49
3.7 Aspectos generales del tratamiento en la psicosis autoinmune.....	52

IV. METODOLOGIA	52
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	52
4.2. CRITERIOS DE BUSQUEDA	52
4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	53
4.3.1. Criterios de inclusión.....	53
4.3.2. Criterios de exclusión.....	53
V. ESTADO DEL ARTE.....	54
VI. ANALISIS Y DISCUSION	66
VII. CONCLUSIONES	80
VIII. RECOMENDACIONES.....	81
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	86

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Evidencia que vincula la inflamación, la desregulación inmunológica y la autoinmunidad con la neurobiología de la psicosis	19
Tabla 2. Anticuerpos más frecuentes dirigidos contra antígenos intracelulares	23
Tabla 3. Anticuerpos más frecuentes dirigidos contra antígenos sinápticos	26
Tabla 4. Manifestaciones neuropsiquiátricas en la encefalitis autoinmune/anti-receptor de NMDA	31
Tabla 5. Criterios diagnósticos para la psicosis autoinmune	44
Tabla 6. Resumen de los artículos originales	51
Tabla 7. Resumen de las revisiones sistemáticas	54
Tabla 8. Resumen de los reportes de casos	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de diagnóstico paso a paso ante signos de alarma de psicosis de origen autoinmune	41
Figura 2. Flujograma de selección de los artículos	50

RESUMEN

Introducción: La psicosis autoinmune ha devenido un nuevo concepto en el campo de la neurología autoinmune. **Objetivos:** Realizar un análisis crítico y sistemático de la literatura sobre la psicosis de origen autoinmune, sus perspectivas diagnósticas y terapéuticas. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura, basada en 56 artículos científicos realizados entre los años 2015 al 2021 con los descriptores “Autoimmune psychosis; Encephalitis psychosis; Psychosis NMDA”. **Resultados:** La neuroinflamación de bajo grado y la disfunción inmunológica están vinculados con la fisiopatología de la psicosis en un subgrupo de individuos que han sido diagnosticados con psicosis aguda o enfermedades esquizoides, en los que los anticuerpos antineuronales NMDAR constituyen el tipo de encefalitis autoinmune más frecuente. La presencia de signos clínicos de alarma (primer episodio de psicosis resistente al tratamiento antipsicótico, asociado a catatonia, fenotipo de psicosis cicloide y/o síndrome neuroléptico maligno, entre otros), deben acompañarse de un análisis paso a paso del EEG, la RM, y el estudio del LCR que incluya una medición rápida obligatoria de autoanticuerpos antineuronales, para el correcto diagnóstico de la psicosis de origen autoinmune, que debe estar presente de forma sistemática en el diagnóstico diferencial de estos pacientes. Los estudios revisados hasta el momento permiten afirmar que el empleo de esteroides, inmunoterapia y en determinados casos plasmaféresis mejoran el control de la encefalitis y por consiguiente el cuadro psiquiátrico. **Conclusiones:** La psicosis autoinmune debe ser incluida de manera sistemática en el diagnóstico diferencial de pacientes con episodio psicótico de debut.

Palabras clave: psicosis autoinmune; encefalitis autoinmune; encefalitis NMDAR.

ABSTRACT

Background: Autoimmune psychosis has become a new concept in the field of autoimmune neurology. **Objective:** Perform a critical and systematic analysis of the literature on autoimmune psychosis, as well as its diagnostic and therapeutic challenges.

Methods: Systematic literature review based on 56 papers published between 2015 and 2020, with the following keywords: “Autoimmune psychosis; Encephalitis psychosis; Psychosis NMDA”.

Results: Low-grade neuroinflammation and immune dysfunction are linked to the pathophysiology of psychosis in a subgroup of patients who have been diagnosed with acute psychosis or schizoid diseases, in which NMDAR anti-neuronal antibodies are the most common type of encephalitis. The presence of clinical warm signs (first episode of psychosis resistant to antipsychotic treatment, associated with catatonia, phenotype of cycloid psychosis or neuroleptic malignant syndrome, among others), must be accompanied by a step-by-step analysis of the EEG, MRI and the study of CSF, which includes a rapid and mandatory measurement of anti-neuronal antibodies for the correct diagnosis of autoimmune psychosis, must be systematically present in the differential diagnosis of these patients. The studies reviewed so far confirm that the use of steroids, immunotherapy and, in certain cases, plasmapheresis, improve the psychiatric evolution of these patients. **Conclusions:** Autoimmune psychosis must be

systematically included as a differential diagnosis of patients with a first psychotic episode.

Key words: autoinmune psychosis; autoinmune encephalitis; NMDAR encephalitis.

AMPA: Receptor α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.

CASPR2-Ab: Proteína-2 asociada a contactina.

CXCL: Ciclooxygenasa.

EEG: Electroencefalograma.

GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

GAD: Ácido anti-glutámico descarboxilasa.

HLA: Antígeno leucositario humano

IFN: Interferon.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL: Interleucinas.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LGI1-Ab: proteína inactivada por glioma rica en leucina.

NMDAR: Receptor de N-metil-D-aspartato.

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

RM: Resonancia Magnética.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

TNF: Factor de neurosis tumoral.

VGKC: Canales de potasio dependientes de voltaje.

VHS: Virus de herpes simple

I. INTRODUCCIÓN

El campo de la neurología autoinmune comprende un gran número de trastornos que afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. Dentro de este amplio abanico se encuentra un grupo, recientemente reconocido, constituido por las encefalitis autoinmunes, cuya patogenia se basa en la presencia de autoanticuerpos patógenos contra autoantígenos sinápticos del sistema nervioso central (SNC) que causan un amplio espectro de fenotipos clínicos al afectar las funciones cerebrales fundamentales.

(1) El ímpetu de este descubrimiento ha sido notable no solo en el campo de la neurología, sino también de la psiquiatría, porque muchos de estos pacientes se presentan con manifestaciones neuropsiquiátricas que responden eficazmente no a los fármacos antipsicóticos sino a las inmunoterapias, lo que ha generado el campo conceptual de la "neuropsiquiatría autoinmune". (2)

La encefalitis es una afección grave y a menudo mortal que se refiere a la inflamación del parénquima cerebral. Las causas más comunes son agentes infecciosos que invaden directamente el SNC, como virus, bacterias, hongos o parásitos, que causan encefalitis o, cuando hay afectación meníngea, meningoencefalitis. Los pacientes con encefalitis infecciosa aguda presentan un inicio rápido de fiebre, cefalea, náuseas, convulsiones, síntomas respiratorios, confusión, déficits neurológicos focales y alteración del nivel de conciencia que conduce al coma. (3) La incidencia global de encefalitis se estima en 5-7 casos por cada 100.000 habitantes al año. Sin embargo, en la última década se ha hecho evidente que un gran número de pacientes que se presentan con trastornos agudos o subagudos del SNC similares a los infecciosos o

incluso con un espectro clínico más amplio, no tienen una infección del SNC que requiere agentes antiinfecciosos, sino un proceso inmunomediado que comienza *de novo* contra antígenos del SNC. ⁽⁴⁾

En el año 2007, la descripción de la encefalitis por anticuerpos ⁽⁵⁾ contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y su posterior reconocimiento como una causa principal de encefalitis autoinmune ha revolucionado la neurología clínica. Esta encefalopatía progresiva, causada por autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra la Subunidad NR1 del NMDAR, generalmente se presenta con psicosis antes de evolucionar hacia una presentación "neurológica" polimórfica compleja que involucra convulsiones, alteraciones amnésicas, trastornos del movimiento y disfunción autonómica. La serie inicial informó que casi el 80% de los pacientes fueron atendidos en primera instancia por los servicios de salud mental, y a menudo es solo el desarrollo de síntomas neurológicos lo que alerta a los médicos sobre una base orgánica como posible causa de los síntomas del paciente. La importancia de la detección precoz de este trastorno, así como tratamiento agresivo con inmunoterapias, son medidas aceptadas por neurólogos en la actualidad en todo el mundo gracias al mayor conocimiento con que se cuenta. ⁽⁶⁾

Informes posteriores de casos "psiquiátricos aislados" de encefalitis por anticuerpos contra NMDAR, que respondieron a inmunoterapias habituales como corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis y terapias de segunda línea como rituximab y micofenolato de mofetilo, ⁽⁷⁾ cautivaron la imaginación de los psiquiatras. A este hallazgo inicial le han seguido una serie de artículos, todos con el objetivo de

caracterizar la prevalencia de NMDAR y otros autoanticuerpos neuronales (generalmente implicados en otras formas de encefalitis autoinmune), en poblaciones de pacientes con trastornos psicóticos.

Esta implicación, articulada a veces de forma incompleta, es que la presencia de estos anticuerpos podrían demarcar, o bien una encefalitis autoinmune detectada de forma temprana, o una encefalitis autoinmune "diagnosticada erróneamente" como un trastorno psiquiátrico primario, como por ejemplo el trastorno esquizofreniforme (usamos comillas para reconocer que los sistemas de diagnóstico psiquiátrico reflejan síntomas en lugar de etiología, y es probable que las categorías existentes sean etiológicamente heterogéneas). En conjunto, estas dos categorías podrían representar un subconjunto de pacientes en salas y clínicas psiquiátricas que requieren un enfoque muy diferente para su evaluación y tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha, estos estudios y hallazgos no han transformado la práctica clínica psiquiátrica en el reconocimiento de estas enfermedades autoinmunes, ⁽⁸⁾ como sí ha sucedido en el campo de la neurología. Esto se debe en parte a las diferencias en nuestras infraestructuras, pues los neurólogos disponen con mayor facilidad de herramientas diagnósticas como la resonancia magnética (RM), la punción lumbar y el electroencefalograma (EEG). ⁽⁹⁾

Con mucha frecuencia, los pacientes internados en unidades psiquiátricas con un resultado positivo en la prueba de autoanticuerpos neuronales en suero no recibirán estas investigaciones que son esenciales para el diagnóstico, continuando los

tratamientos psiquiátricos de manera habitual. Se desconoce, por tanto, la magnitud del problema. ⁽⁹⁾

Para aumentar la incertidumbre, ahora hay informes de seropositividad en una amplia gama de condiciones, así como en controles sanos, por lo que se plantea además la posibilidad de que los anticuerpos sean epifenómenos, y no sean relevantes respecto a la presentación clínica. Le añade aún mayor complejidad la definición de positividad en la determinación de los anticuerpos, dependiendo del fluido corporal analizado, el tipo de ensayo utilizado y el uso de las pruebas inmunológicas confirmatorias; sin embargo, la mayoría de los médicos pueden estar de acuerdo, en que una prueba de autoanticuerpos neuronales en suero positiva debe complementarse con un EEG, RM y, esencialmente, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de otorgarle relevancia a este resultado. ⁽¹⁰⁾

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a los síntomas psiquiátricos prominentes al principio del curso de esta enfermedad, la psiquiatría es la especialidad que suele estar en contacto con estos pacientes en etapas tempranas de su presentación, en aproximadamente el 75% de los casos. La importancia de diagnosticar correctamente la psicosis autoinmune radica en que de no hacerlo se privaría al paciente de un tratamiento potencialmente curable. Mantener esta entidad en el diagnóstico diferencial de la práctica clínica psiquiátrica en el día a día depende de la disponibilidad de criterios y pruebas diagnósticas validadas. Sin embargo, las preguntas clínicas más urgentes para los psiquiatras son: ¿deberíamos hacer determinaciones de anticuerpos neuronales en todos los pacientes con trastornos psicóticos y, los pacientes con trastornos psicóticos y autoanticuerpos neuronales positivos, responden todos a la inmunoterapia?

La presente revisión intenta responder estas interrogantes, así como sistematizar los principales resultados de estudios realizados en los últimos cinco años al respecto.

II. OBJETIVOS

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

- Realizar un análisis crítico y sistemático de la literatura sobre la psicosis de origen autoinmune, sus perspectivas diagnósticas y terapéuticas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir la fisiopatogenia de la neurobiología de la psicosis autoinmune y los principales anticuerpos antineuronales involucrados.
- Resumir la evidencia más actual respecto al flujograma diagnóstico y terapéutico de la psicosis de origen autoinmune.
- Sistematizar los principales resultados de estudios originales, de revisión y reportes de casos en relación con la psicosis de origen autoinmune.

III. MARCO TEÓRICO.

3.1 Antecedentes históricos.

Los primeros trabajos de Denny-Brown (1948) examinaron los vínculos entre el sistema inmunológico, los procesos neoplásicos, los anticuerpos circulantes y las características neuropsiquiátricas posteriores. En 1960, Brierley y sus colegas informaron de tres pacientes con "encefalitis subaguda de la edad adulta tardía, que afecta principalmente a las áreas límbicas" (Brierley et al. 1960). Corsellis y col. (1968) describieron más tarde la "encefalitis límbica" en una serie de casos de pacientes con pérdida de memoria a corto plazo o demencia asociada con carcinoma bronquial. Todos los pacientes afectados tenían cambios degenerativos concentrados en la sustancia gris límbica de la región temporal.

En la década de 1980, la encefalitis límbica paraneoplásica asociada con anticuerpos dirigidos a epítomos neuronales (la parte del antígeno al que se une el anticuerpo) se identificó en pacientes con síndromes del SNC y del sistema nervioso periférico (SNP) que tenían un cáncer subyacente (Graus et al. 1985). Posteriormente, el concepto de patogénesis inmunomediada ganó relevancia después de que se identificaran anti-Hu (Dalmau et al. 1992) y otros anticuerpos onconeuronales contra antígenos intracelulares (Dalmau y Bataller 2006), algunos de ellos con más especificidad de síndrome para la disfunción límbica que la respuesta inmune antiHu. ⁽¹¹⁾

Un trabajo posterior identificó que, desde una perspectiva psiquiátrica, los más relevantes son los anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDARAb) y,

en menor medida, la proteína inactivada por glioma rica en leucina (LGI1-Ab) y la proteína-2 asociada a contactina (CASPR2-Ab). Estos pueden presentarse con prominentes características neuropsiquiátricas, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad. Si bien la mayoría son raros, otros autoanticuerpos que se han relacionado con cuadros de encefalitis que presentan características psiquiátricas incluyen el receptor de dopamina 2 (D2R), el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el receptor α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). ⁽¹¹⁾

3.2 Evidencia que vincula la inflamación, la desregulación inmunológica y la autoinmunidad con la neurobiología de la psicosis.

Existe una creciente evidencia de estudios de genética, marcadores inflamatorios, infecciones y neuropatología (tabla 1) que vinculan la neuroinflamación de bajo grado (es decir, la inflamación celular infiltrativa o humoral por debajo del umbral observado en enfermedades inflamatorias establecidas del SNC) y la disfunción inmunológica con la fisiopatología de la psicosis en un subgrupo de individuos que han sido diagnosticados con psicosis aguda o enfermedades del espectro psicótico. Estos hallazgos incluyen la identificación de múltiples loci relacionados con el sistema inmunológico (incluido el sistema de complemento), una mayor frecuencia de autoinmunidad en el paciente o sus familiares, y la existencia de biomarcadores inflamatorios en suero y LCR. ⁽¹²⁾

Aunque algunos estudios en cerebros post-mortem en individuos con diagnóstico de esquizofrenia documentan la presencia de mediadores inflamatorios y activación

microglial, ⁽¹³⁾ los que han revelado infiltración linfocítica y depósito de IgG son escasos. ⁽¹⁴⁾ La posibilidad de una respuesta inmune adaptativa a receptores neuronales específicos se ha convertido, sin embargo, de mayor interés para las formas autoinmunes de encefalitis asociadas con anticuerpos de superficie neuronal que han sido identificadas. ⁽¹⁵⁾

Tabla 1. Evidencia que vincula la inflamación, la desregulación inmunológica y la autoinmunidad con la neurobiología de la psicosis. ⁽¹²⁾

	Esquizofrenia y otras psicosis	Encefalitis autoinmune
Inmunogenética	Asociación fuerte y difusa en el locus MHC; 16 variantes de HLA causales son inconclusas. Las asociaciones genéticas se basan particularmente en linajes de linfocitos B (CD19 y CD20).	La encefalitis por anticuerpos LGI1 está asociada con mayor fuerza con HLA-DRB1. También con HLA-DR7 y HLA-DRB4. Los anticuerpos CASPR2 están menos asociados con HLA-DRB1. La encefalitis por anticuerpos NMDAR se asocia débilmente con Alelo B de HLA-I.
Enfermedad autoinmune en	La presencia de enfermedad autoinmune incrementa el	La autoinmunidad en el paciente y sus familiares es variable.

<p>pacientes con psicosis o familiares de primer grado</p>	<p>riesgo de psicosis y viceversa. La historia familiar de autoinmunidad aumenta el riesgo de psicosis en un 10% y los antecedentes familiares de psicosis aumentan el riesgo de enfermedades autoinmunes en un 6%.</p>	
<p>Biomarcadores en suero</p>	<p>Aumento de PCR, IL-6, IL-1β y TGF-α en pacientes con psicosis aguda en comparación con con controles sanos; IL-12, IFN-γ, TNF-α y sIL-2R también elevados. La prevalencia de anticuerpos NMDAR podría depender del ensayo utilizado.</p>	<p>Anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, en particular NMDAR. No hay anomalías constantes de citocinas en sangre periférica; El aumento de marcadores de la vía Th17 podrían ayudar a diferenciar la encefalitis autoinmune con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal de otras enfermedades autoinmunes del SNC y controles sanos.</p>
<p>Biomarcadores en LCR</p>	<p>Aumento de la proporción de albúmina e IgG en LCR respecto al suero, así como</p>	<p>Pleocitosis frecuente. La síntesis de anticuerpos intratecales ocurre en la mayoría de los casos. La encefalitis</p>

	<p>proteínas, IL-6 e IL-8 en LCR de pacientes con psicosis en comparación con controles sanos. La pleocitosis es del 3 al 10%, la proporción de bandas oligoclonales restringidas al LCR es 7-15% y la neopterinina está aumentada (34%).</p>	<p>NMDAR se caracteriza por pocas pero frecuentes células B intratecales específicas de NR1. Aumento en LCR de TNF-α, IL-6, IL-10, IFN-γ, IL-17A y CXCL en encefalitis NMDAR. El aumento de neopterinina es común en la encefalitis por NMDAR.</p>
Infecciones	<p>El riesgo de psicosis aumenta por infecciones virales y protozoarias específicas durante embarazo, niñez y adultez.</p>	<p>Fuerte asociación entre la encefalitis NMDAR y la encefalitis concurrente por VHS. Otros organismos virales (principalmente virus del herpes) también implicados en múltiples subtipos de encefalitis autoinmune.</p>
Inmunopatología	<p>Aumento de la activación y densidad microglial. La infiltración linfocítica ocurre en el 20% de los cerebros de pacientes con esquizofrenia.</p>	<p>Altas concentraciones de infiltrados de células T CD8 y CD3 en pacientes con anticuerpos GAD o paraneoplasias. Pérdida neuronal y activación del complemento en pacientes con encefalitis por anticuerpos LGI1.</p>

3.3 Autoanticuerpos neuronales en trastornos psicóticos.

Los anticuerpos anti-neuronales que afectan al SNC pueden ser distribuidos en dos categorías principales: 1) Aquellos que se dirigen a la superficie celular o antígenos sinápticos en neuronas y glía, y 2) Los que se dirigen a antígenos intracelulares. Los primeros, incluyen receptores como el NMDA, GABA_A, GABA_B, AMPA y glicina, y canales como el canal permeable al agua AQP4. La definición de antígenos sinápticos en este contexto es algo más amplia e incluye proteínas que estabilizan los receptores o canales a nivel de membrana, como el LGI1 y proteínas CASPR2 asociadas con canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC), o enzimas que catalizan la formación de neurotransmisores como la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) (Tabla 2 y 3). ⁽⁴⁾

3.3.1 NMDAR

Ésta es la encefalitis autoinmune más frecuente causada por anticuerpos IgG1 contra el receptor NMDAR. Los anticuerpos, sobre todo cuando se encuentran en el LCR, se dirigen contra la subunidad NR1 del receptor NMDA post-sináptico y alteran la función sináptica en el sistema límbico, los ganglios basales y el tronco encefálico. En consecuencia, estos pacientes tienen un cuadro clínico de excitabilidad muy característico, que se presenta inicialmente con síntomas neuropsiquiátricos de insomnio, irritabilidad, comportamiento anormal, confusión agitada, síntomas psicóticos e hipoventilación. Debido al comportamiento predominantemente anormal, muchos de estos pacientes pueden ser remitidos inicialmente a psiquiatras, pero a menudo

muestran intolerancia a los neurolépticos administrados. Estos síntomas coexisten o son seguidos rápidamente principalmente por: trastornos del movimiento, como corea y movimientos distónicos, convulsiones, déficits focales (paresia, ataxia), alteración del habla, amnesia o coma. ⁽¹⁶⁾

Tabla 2. Anticuerpos más frecuentes dirigidos contra antígenos intracelulares. ⁽⁴⁾

Anticuerpos intracelulares	Cuadro clínico	Asociación tumoral	Infeccioso	Terapia
Yo (CDR2)	Ataxia cerebelosa, encefalitis del tronco encefálico	Adenocarcinoma de ovario >60%, cáncer de mama	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
Hu (HuD)	Encefalitis límbica y del tronco encefálico; neuropatía autonómica y periférica	Cáncer de pulmón de células pequeñas (>75%) Cáncer de células grandes	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
Ri (NOVA1)	Encefalitis límbica y del tronco encefálico; opsoclonus	Adenocarcinoma de mama (>50%), Cáncer de pulmón	---	Oncológica combinada

		de células pequeñas		con inmunoterapia
CV2 (CRMP5)	Encefalomiелitis, neuropatía	Cáncer de pulmón de células pequeñas (>75%), timoma	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
Ma1, 2	Encefalitis límbica y del tronco encefálico	Cáncer testicular (50%); cáncer de pulmón y otros	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
PCA-2 (MAP1B)	Encefalomiелitis y/o neuropatías periféricas	Cáncer de pulmón de células pequeñas Cáncer de células grandes	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
Anfifisina	Encefalitis límbica; síndrome del hombre rígido	Cáncer de pulmón de células pequeñas; adenocarcinoma	---	Oncológica combinada con inmunoterapia
SOX1	Ataxia, síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Cáncer de pulmón de células pequeñas (>95%)	---	Oncológica combinada con inmunoterapia

GFAP	Meningoencefalitis	Teratoma ovárico (35%)	Oncológica combinada con inmunoterapia
Zic4	Ataxia cerebelar	Cáncer de pulmón de células pequeñas	Oncológica combinada con inmunoterapia

Tabla 3. Anticuerpos más frecuentes dirigidos contra antígenos sinápticos. (4)

Anticuerpos	Cuadro clínico	Asociación tumoral	Infeccioso	Terapia
Receptor NMDA (IgG1)	Psicosis, convulsiones, coreoatetosis, discinesias	Teratoma ovárico (50% en mujeres)	Infecciones por virus posherpes simplex	Oncológico e inmunoterapia
LGI1 (IgG4/IgG1)	Encefalitis límbica, convulsiones distónicas faciobraquiales	Hasta 20%, carcinoma microcítico de pulmón, timoma	---	Oncológico e inmunoterapia
CASPR2 (IgG4/IgG1)	Encefalitis límbica, neuromiotonía hasta 20%	Carcinoma de pulmón microcítico, timoma	---	Oncológico e inmunoterapia
Receptor AMPA (IgG1)	Encefalitis límbica, convulsiones	Carcinoma de pulmón de células pequeñas, timoma	---	Oncológico e inmunoterapia
Receptor GABAb (IgG1)	Encefalitis límbica	Carcinoma de pulmón microcítico	---	Oncológico e inmunoterapia
Receptor GABAa (IgG1)	Encefalitis límbica Convulsiones	Timoma, carcinoma de pulmón	---	Oncológico e inmunoterapia

	refractarias, Síndrome del hombre rígido (raro)			
Receptor Glicina (IgG4)	Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías, síndrome del hombre rígido	Timoma, linfoma (raro)	Infección por el virus del Nilo Occidental, Brucella sp.	Inmunoterapia
DPPX (IgG4/IgG1)	Encefalitis con hiperexcitabilidad del SNC	Raras	---	Inmunoterapia
Tr-DNER (IgG1)	Ataxia cerebelosa	Linfoma de Hodgkin (> 90% de los casos)	---	Oncológico e inmunoterapia
GAD (IgG1/IgG2)	Síndrome del hombre rígido, fobias, convulsiones, encefalitis límbica	Raras	Infección por el virus del Nilo Occidental	Oncológico e inmunoterapia

3.4 Factores que desencadenan la autoinmunidad del SNC.

3.4.1 Infecciosos.

Varias infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias pueden infectar el cerebro ocasionando meningitis, encefalitis infecciosa o meningoencefalitis. Las infecciones por virus del herpes simple 1 y 2 representan la mayoría de las encefalitis virales, seguidas de Varicela zoster, virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, virus transmitido por garrapatas (*Borrelia burgdorferi*), encefalitis equina del este y otros. Sin embargo, los mismos agentes infecciosos también pueden desencadenar un proceso inflamatorio inmunomediado. ⁽¹⁷⁾

3.4.2 Las neoplasias como desencadenantes de la autoinmunidad.

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso. Estos no son causados por efectos metastásicos o locales del cáncer sino mediante una respuesta inmune contra los antígenos neuronales expresados por los tumores. La respuesta inmune montada contra los antígenos tumorales en reacción cruzada con los mismos antígenos neurales específicos involucra tanto la inmunidad celular (linfocitos CD4 + y CD8 +) como humoral (autoanticuerpos). La autoinmunidad paraneoplásica del SNC puede manifestarse como: encefalitis cortical, límbica o del tronco encefálico, ataxia cerebelosa o disfunción compleja de múltiples niveles que afecta cortical y estructuras mielinizadas del SNC o SNP. Muchos tipos de tumores pueden inducir autoinmunidad neurológica paraneoplásica, pero se señalan con mayor

frecuencia el cáncer de pulmón de células pequeñas, el timoma, el cáncer de mama, ovario y testicular, los teratomas, melanomas y linfomas. ⁽¹⁸⁾

3.4.3 Terapias biológicas contra el cáncer como desencadenantes de autoinmunidad.

Ahora está claro que aparte del riesgo de desarrollar fenómenos autoinmunes paraneoplásicos, los pacientes con cáncer también pueden sufrir síndromes neurológicos autoinmunes después de recibir inmunoterapia contra el cáncer, cuando las células T atacan sin restricción los antígenos neuronales, lo que requiere el inicio de inmunoterapia estándar para detener este daño neurológico. La incidencia global de complicaciones neurológicas en los pacientes tratados oscila entre el 2 y el 4%, aunque la mayoría son leves. La encefalitis autoinmune puede ocurrir en 0.1 a 0.2% de los pacientes en el marco de días o semanas después del inicio de la terapia (como ilustran algunos informes de casos), pero especialmente con la terapia combinada de ipilimumab con nivolumab. ⁽¹⁹⁾

3.5 Diagnóstico de psicosis de origen autoinmune.

3.5.1 Síndromes de presentación en la encefalitis autoinmune.

La encefalitis autoinmune puede manifestarse con diferentes tipos de síndromes, lo que complica su reconocimiento. La presentación clásica de encefalitis consiste en una enfermedad subaguda (días a unas pocas semanas de evolución), con disminución progresiva del nivel de conciencia, a menudo con fluctuaciones y alteraciones cognitivas. La memoria, especialmente la retención de nueva información, puede verse

afectada al principio de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes pueden progresar al coma. ⁽²⁰⁾

Si bien muchos casos de encefalitis autoinmune o de encefalitis viral son indistinguibles entre sí, puede haber pistas en las manifestaciones neuropsiquiátricas sobre determinadas etiologías autoinmunes (Tabla 4). Estas, son comunes a principios del curso de la encefalitis autoinmune y pueden incluir psicosis, agresión, conductas sexuales inapropiadas, ataques de pánico, conductas compulsivas, euforia o miedo, aunque los síntomas pueden fluctuar rápidamente. ⁽²¹⁾

Tabla 4. Manifestaciones neuropsiquiátricas en la encefalitis autoinmune/anti-receptor de NMDA.

Tipo de encefalitis		Niños	Adultos
Encefalitis receptor NMDA	anti-	Trastornos del movimiento: catatonía, corea, distonía, acatisia, movimientos estereotipados, y discinesias orofaciales, además de cambios del comportamiento	Cambios del comportamiento, paranoia, agitación, cambios de personalidad, alucinationes auditivas y visuales
Encefalitis autoinmune anticuerpos anticanales de potasio dependientes de voltaje	límbica por de	Delirio hiperactivo, pérdida de memoria y confusión	En asociación con síndrome de Morvan insomnio, confusión, amnesia, alucinaciones
GAD (Ácido glutámico descarboxilasa)	anti-	No especificado	Pérdida de memoria, confusión y convulsiones
Encefalitis letárgica o de los ganglios basales		Trastornos del movimiento, caracterizados por parkinsonismo, distonía y	Primer episodio de psicosis

corea. Síntomas psiquiátricos que incluyen labilidad emocional, déficit de atención, y psicosis. Crisis oculógira, aleteo ocular, ataxia, alteración del sueño, letargo, somnolencia, mutismo y convulsiones

PANDAS:	Desorden obsesivo	No especificado
Enfermedad	compulsivo, Síndrome de	
Pediátrica	Tourette, tics o una	
Neuropsiquiátrica	combinación de síntomas	
Autoinmune		
Asociada a Infección		
por Estreptococo		

La presencia de movimientos anormales puede ser el síntoma inicial en varios tipos de encefalitis autoinmune. Estos incluyen la encefalitis anti-NMDAR, donde estos trastornos del movimiento pueden ocurrir al inicio de la enfermedad, especialmente en niños, que generalmente tienen más síntomas motores y menos síntomas psiquiátricos respecto a los adultos. Estos pueden parecerse a la distonía o corea, con retorcimientos

y posturas anormales fijas de las extremidades. En adultos con encefalitis anti-NMDAR, los movimientos de contorsión de la cara y las extremidades pueden ser más prominentes en las fases comatosas de la enfermedad. La autoinmunidad GAD65 y GlyR puede presentarse con síndrome del hombre rígido o encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías. ⁽²¹⁾

Las convulsiones son frecuentes en la encefalitis autoinmune y pueden ser un síntoma de presentación. En la encefalitis anti-NMDAR, las convulsiones pueden ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. Los autoanticuerpos contra dos importantes receptores inhibidores en el cerebro, los receptores GABA-B y GABA-A (en títulos altos) confieren un riesgo elevado de convulsiones graves y status epiléptico intratable. La encefalitis autoinmune por GAD65 puede asemejarse a otras formas de epilepsia resistente al tratamiento. ⁽²²⁾

Las convulsiones distónicas fasciobraquiales son características de la autoinmunidad por LGI1 y pueden preceder a otros síntomas de la enfermedad por semanas o meses. Los pacientes pueden tener cientos de estos episodios por día. Estas pueden tener una respuesta limitada a los medicamentos anticonvulsivos, pero responden bien a la inmunoterapia. ⁽²²⁾

La cerebelitis se presenta como una mezcla precisa de síntomas que varían de un paciente a otro. Son frecuentes el vértigo y el nistagmo. Esta puede ocurrir por causas infecciosas, pero la presentación de un síndrome cerebeloso subagudo presagia una alta probabilidad de etiología autoinmune específica y también un riesgo significativo de

tumores. La degeneración cerebelosa paraneoplásica está asociada con autoanticuerpos onconeuronales convencionales como Yo, pero también con autoanticuerpos de superficie celular dirigidos a mGluR1, DNER entre otros. Los anticuerpos GAD65 son quizás el hallazgo más común en este fenotipo. La cerebelitis autoinmune puede resultar en la pérdida irreversible de las neuronas de Purkinje y el pronóstico puede ser peor que con otros tipos de encefalitis autoinmune. (22)

Ciertos tipos de encefalitis autoinmune pueden preceder o seguir a las manifestaciones neuromusculares, en particular la neuromiotonía adquirida (síndrome de Isaacs). Este se presenta con espasmos musculares, calambres y fasciculaciones debido a la hiperexcitabilidad del nervio periférico. Por otra parte, el síndrome de Morvan (Corea fibrilar de Morvan) consiste en la hiperexcitabilidad del nervio periférico con encefalitis e insomnio severo. Algunos casos de síndrome de Isaacs están asociados con autoanticuerpos a Caspr2 u otros miembros, a menudo indefinidos, del complejo VGKC. Los anticuerpos Caspr2 son incluso más frecuentes en pacientes con síndrome de Morvan, especialmente pacientes con timoma, que pueden tener múltiples trastornos autoinmunes durante el curso de su enfermedad. La encefalitis con estas manifestaciones neuromusculares (miastenia gravis, neuromiotonía) sugiere, por tanto, una etiología autoinmune específica. (22)

3.5.2 Flujograma diagnóstico de la psicosis de origen autoinmune.

3.5.2.1 Signos de alarma

Existen ciertos signos clínicos de alarma de encefalitis en pacientes con trastornos psiquiátricos. Según Steiner et al ⁽²³⁾ estos incluyen:

- Una rápida progresión de síntomas psicóticos y/o afectivos a pesar de la psicofarmacoterapia.
- Deterioro de la memoria/ conciencia / orientación.
- Catatonia.
- Disfunción del habla.
- Déficits neurológicos, ataques epilépticos.
- Disfunción autonómica
- Hiponatremia.

Steiner et al ⁽²³⁾ publicaron un flujograma diagnóstico paso a paso (Figura 1), en el que se plantea que si existen signos de alarma de encefalitis autoinmune en pacientes con síntomas psicóticos, tanto la RM, como el EEG y el examen de LCR deberían realizarse de manera obligatoria. Si al menos uno de los siguientes hallazgos están presentes, se estaría en presencia de un alto grado de sospecha de encefalitis autoinmune: hiperintensidad mesiotemporal en secuencias T2/FLAIR (encefalitis límbica) o hiperintensidad multifocal en la materia gris o blanca, actividad epiléptica, ondas lentas

o presencia de "cepillos delta extremo" en el EEG, pleocitosis linfocítica, bandas oligoclonales específicas en LCR, así como deterioro de la barrera sangre-LCR.

3.5.2.2 Interpretación de los títulos de anticuerpos.

La prueba de autoanticuerpos es extremadamente importante para el correcto diagnóstico de la encefalitis autoinmune. Sin embargo, estas pruebas tienen ciertas complejidades que requieren consideración, y asumir ciertos resultados como evidencia concluyente de encefalitis autoinmune puede ser un error. Las pruebas comerciales de autoanticuerpos contra NMDAR, LGI1, Caspr2, AMPAR (subunidades GluR1, GluR2) y GABA-B-R están ampliamente disponibles en el mercado. Los antígenos de superficie celular más nuevos como GABAA-R y DPPX son más difíciles de probar en la práctica clínica diaria. Los antígenos intracelulares sinápticos GAD65 y Amphiphysin, así como los anticuerpos "onconeuronales" intracelulares convencionales están ampliamente disponibles. En el contexto clínico correcto, estos anticuerpos pueden ser diagnósticos.

(6)

Los anticuerpos NMDAR y otros anticuerpos de superficie celular son los más sensibles y específicos en LCR. En suero su determinación ofrece una baja tasa de falsos positivos, aunque la de falsos negativos es elevada. (6)

Los autoanticuerpos de superficie o sinápticos son del tipo IgG. Se han informado respuestas NMDAR IgM e IgA en pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas, pero también se pueden encontrar hasta en el 10% de los controles normales; por tanto, no tienen un papel establecido en el diagnóstico de la encefalitis

autoinmune. Por el contrario, las de tipo IgG asociadas con encefalitis anti-NMDAR no se encuentran en pacientes con esquizofrenia. ⁽²³⁾

La disponibilidad de títulos de anticuerpos NMDAR ha llevado algunos médicos a intentar utilizarlos para guiar el tratamiento. Sin embargo, estos tienen una utilidad clínica limitada por varias razones: 1) En números absolutos proporcionan poca información sobre la gravedad de la enfermedad, 2) Su cuantificación en suero no se correlacionan de manera confiable con el estado de la enfermedad, y 3) A nivel LCR se correlacionan solo de forma aproximada con el estado de la enfermedad. Por ello, es mejor centrarse en el estado clínico del paciente y no en los cambios en el título de anticuerpos durante las primeras fases de la enfermedad. Por ejemplo, los Anticuerpos NMDAR en LCR se pueden comparar con muestras anteriores para evaluar si el empeoramiento clínico representa una verdadera recaída, pero esto raras veces es útil. ⁽²⁴⁾

3.5.2.3 Interpretación del examen de LCR.

En la encefalitis autoinmune, la positividad del LCR, que por lo general indica una síntesis intratecal sustancial de anticuerpos NMDAR, se considera necesaria y suficiente para una diagnóstico definitivo; de hecho, se han clonado anticuerpos NR1 patógenos a partir de células B del LCR. Sin embargo, en la psicosis, son infrecuentes los reportes que incluyen un estudio sistemático del LCR y, en la mayoría de las cohortes, la proporción de pacientes seropositivos que también son positivos para LCR es muy variable (0-75%). ⁽²⁵⁾ La variabilidad de estos resultados puede responder a la

presencia de títulos bajos de anticuerpos y al empleo de diferentes pruebas en los centros, lo que incrementa las dificultades para interpretar su verdadero significado clínico, aunque también podría reflejar una ausencia de síntesis intratecal en algunos casos. Una posibilidad adicional, que no se acepta totalmente, es que los anticuerpos en el LCR podrían no ser detectables debido a su absorción por los antígenos a nivel cerebral. ⁽²⁶⁾

Otras investigaciones de LCR pueden ser muy útiles. Los leucocitos en LCR están moderadamente aumentados, (por encima de 5 glóbulos blancos por μL , aunque a un nivel menor que los observados para la encefalitis viral) en la encefalitis asociada a anticuerpos NMDAR y algunas otras formas de encefalitis autoinmune, principalmente durante las primeras etapas, con bandas oligoclonales que aparecen con posterioridad. La leucocitosis (> 5 glóbulos blancos por μL) generalmente ocurre en menos del 5% de los pacientes dentro de diferentes cohortes de psicosis, 50,51 sin comparación con el control grupos. Sólo dos estudios ^(27, 28) han informado sobre anomalías del LCR (incluyendo pleocitosis, aumento de proteínas o presencia de bandas oligoclonales) en pacientes con psicosis seropositiva para anticuerpos NMDAR, y estos los hallazgos deben extenderse a suero y LCR emparejados muestras en grandes cohortes de pacientes (como se está haciendo en el estudio danés PSYCH-FLAME).

3.5.2.4 Interpretación de los exámenes de imagen.

La RM es esencial para buscar signos de cambios inflamatorios y excluir otras causas, como la infecciosa, tumoral u otras entidades inflamatorias del cerebro, particularmente las enfermedades desmielinizantes y la vasculitis. No obstante, la RM cerebral en pacientes con encefalitis por anticuerpos NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2 y GABA-B puede ser normal o mostrar un incremento en la señal T2 a nivel de los lóbulos mediotemporales. Este patrón es similar a los encontrados para pacientes con encefalitis por virus herpes, donde el 95% tiene estos hallazgos, así como otras causas virales de encefalitis. La tuberculosis, la sífilis y otras infecciones se pueden presentar con un patrón similar. Por lo tanto, la RM cerebral no distingue entre causas autoinmunes e infecciosas, y un resultado normal no excluye tampoco la etiología autoinmune. (29)

Inicio subagudo (progresión rápida en <3 meses a pesar de la psicofarmacoterapia)

- Disminución del nivel de conciencia
- Déficits de memoria (→ amnesia) / desorientación (los déficits van más allá de los déficits típicos de CIDI-10 / DSM-5 F20-F29)
- Catatonia
- Disfunción del habla

- Posturas o movimientos anormales (disonía o discinesia)
- Disfunción autonómica (hipertermia, taquicardia / bradicardia, hiperhipotensión, hipersalivación, incontinencia urinaria)
- Hiponatremia
- Otras enfermedades autoinmunes (p. Ej., Tiroiditis)

- Convulsiones epilépticas / convulsiones distónicas faciobraquiales
- Sospecha de síndrome neuroléptico maligno (sensibilidad neuroléptica)



<p>RM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Señal hiperintensa en secuencias T2 o FLAIR, foco mesiotemporal (encefalitis límbica) o multifocal en la materia blanca y / o gris.
<p>OEEG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad epiléptica o de onda lenta, posiblemente con foco temporal, "cepillos delta extremo".
<p>Punción lumbar/LCR (Conteo celular, Relación albúmina-LCR / suero, índice de inmunoglobulina,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pleocitosis linfocítica ($> 5 \text{ células} / \mu\text{l}$), bandas oligoclonales específica en LCR, relación albúmina-LCR / suero \uparrow (alteración de la barrera sangre-LCR). Que no haya evidencia de infección (pero: es posible la encefalitis autoinmune secundaria después de encefalitis viral).

bandas oligoclonales)	
--------------------------	--

Medición rápida obligatoria de autoanticuerpos antineuronales en suero y LCR + exclusión de causas alternativas *

Antígenos de superficie celular, paraneoplásicos facultativos: receptor NMDA, LGI1, Caspr2, Receptor AMPA, DPPX, receptor GABAA / B, mGluR5, receptor de glicina.

Antígenos intracelulares, generalmente paraneoplásicos: Hu, Ri, Yo, CV2 / CRMP5, Ma1, Ma2 / Ta, anfifisina, Tr, PCA-2, ANNA-3, SOX1.

Figura 1. Flujograma de diagnóstico paso a paso ante signos de alarma de psicosis de origen autoinmune.

* Exclusión de causas alternativas: encefalitis infecciosa (virus neurotrópicos: por ejemplo, CMV, EBV, HSV, influenza, sarampión, paperas, rubéola, VZV; otros patógenos: por ejemplo, *Borrelia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii*) o sepsis, enfermedades reumatóides (por ejemplo, lupus eritematoso y sarcoidosis), encefalopatías metabólicas y tóxicas (por ejemplo, hepática

y renal), enfermedades mitocondriales, enfermedades cerebrovasculares, tumores y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

3.5.2.5 Otras herramientas diagnósticas.

- EEG: Esta prueba es útil en pacientes con encefalitis autoinmune o de etiología infecciosa, sobre todo para excluir epilepsia subclínica y tiene además valor pronóstico, pues si bien no lo ha sido en las encefalitis herpéticas, en este grupo de pacientes un resultado normal se correlaciona con un buen pronóstico. Por otro lado, es fundamental para establecer la presencia de descargas epileptiformes neocorticales o límbicas y a nivel temporal; así como también documentar la presencia de actividad de onda lenta (focal o difusa, rítmica o polimórfica, simétrica o asimétrica, theta o delta), que sugiere una encefalopatía asociada a la psicosis. El cepillo delta extremo (1 a 3 Hz de desaceleración con actividad superpuesta de 20-30 Hz) es muy indicativo de patología asociada a anticuerpos NMDAR, después de excluir otras posibles causas. ⁽²⁹⁾

- Biopsia cerebral: Solo debe considerarse en casos seleccionados de formas atípicas graves, pero potencialmente tratables, de encefalopatía de rápida evolución que se presenta con psicosis refractaria y deterioro cognitivo (que no se asocien con autoanticuerpos patógenos de superficie neuronal conocidos). Además, las biopsias cerebrales solo deben considerarse para pacientes en quienes el diagnóstico es difícil

de alcanzar, a pesar de pruebas de diagnóstico exhaustivas y menos invasivas (incluido el LCR, EEG y RM). (29)

Ya en las guías del año 2020 (29) se propone de manera más concisa e integral los criterios diagnósticos de psicosis de origen autoinmune, como muestra la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios diagnósticos propuestos para la psicosis autoinmune.

Para diagnóstico de posible psicosis autoinmune:

El paciente debe tener síntomas psicóticos actuales de inicio súbito (progresión rápida de <3 meses) con al menos uno de los siguientes:

- Actualmente o recientemente diagnosticado con un tumor
- Trastorno del movimiento (catatonía o discinesia)
- Respuesta adversa a los antipsicóticos, lo que genera sospecha de síndrome neuroléptico maligno, (rigidez, hipertermia o creatinquinasa elevada)
- Disfunción cognitiva severa o desproporcionada
- Disminución del nivel de conciencia.
- Aparición de convulsiones que no se explican por un trastorno convulsivo previamente conocido.
- Disfunción autonómica clínicamente significativa (temperatura, frecuencia cardíaca o presión arterial anormal o inesperadamente fluctuante)

Si un paciente tiene una posible psicosis autoinmune, debe incluir EEG, RM, autoanticuerpos séricos y en LCR.

Los resultados deben conducir a un diagnóstico de psicosis no autoinmune o psicosis autoinmune probable / definitiva.

Para un diagnóstico de psicosis autoinmune probable:

El paciente debe tener síntomas psicóticos actuales de inicio súbito (progresión rápida de <3 meses) con al menos uno de los siete criterios clínicos enumerados anteriormente para psicosis autoinmune y al menos uno de los siguientes:

- Pleocitosis en LCR de > 5 glóbulos blancos por μL
- Anomalías cerebrales bilaterales en la resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada por líquido ponderada en T2 muy restringido a los lóbulos temporales mediales

O dos de los siguientes:

- Cambios encefalopáticos en el EEG (es decir, picos, actividad de onda puntiaguda o ralentización rítmica [actividad delta o theta rítmica intermitente] cambios focales, o cepillo delta extremo
- Bandas oligoclonales en LCR o aumento del índice de IgG
- La presencia de un anticuerpo anti-neuronal en suero después de excluir otras alternativas diagnósticas.

Para un diagnóstico de psicosis autoinmune definida:

El paciente debe cumplir los criterios de psicosis autoinmune probable con anticuerpos anti-neuronales en LCR del tipo IgG.

Estos criterios no excluyen que se realice un diagnóstico en un paciente con un inicio (<3 meses) de la psicosis, incluso si ese paciente ha tenido un episodio psicótico previo u otro episodio psiquiátrico o encefalopático resuelto.

3.6 Diagnóstico diferencial.

Además de la encefalitis paraneoplásica y mediada por anticuerpos, hay otras enfermedades autoinmunes que puede presentarse con encefalitis. La esclerosis múltiple generalmente es más fácil de distinguir de la encefalitis autoinmune debido a que los síntomas son más focales y tiene hallazgos característicos en las imágenes cerebrales. Hasta el 4% de los pacientes con esclerosis experimentan psicosis, una prevalencia mucho mayor que el de la población general. Por otra parte, el lupus puede afectar diversas áreas del sistema nervioso, causando neuropatía, vasculitis, mielitis, trombosis del seno venoso, accidente cerebrovascular y otras manifestaciones. La prevalencia de psicosis en el lupus varía del 2,3 al 11,0%. La sintomatología neuropsiquiátrica puede manifestarse con convulsiones, psicosis o enfermedad

neurovascular. Estas son más comunes con enfermedades graves que afectan a otros sistemas de órganos como el sistema gastrointestinal, renal y hematológico. (22)

La vasculitis que afecta al SNC rara vez se presenta con síntomas que se asemejan a los de la encefalitis. Cuando se sospecha, los estudios por imagen de los vasos cerebrales así como la búsqueda de otras evidencias de vasculitis (como serologías para el lupus y otras enfermedades reumatológicas) pueden ser útiles. La encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Miller Fisher entran en el diagnóstico diferencial de la encefalitis autoinmune, debido a la presencia de alteración del estado mental y/o neuropatías craneales. Estas enfermedades pueden parecerse al principio al síndrome del tronco encefálico asociado con anti-Ri, pero la pérdida de reflejos es un detalle importante que sugiere se trata de síndrome de Miller Fisher. La detección del anticuerpo GQ1b puede ser útil para confirmar ese diagnóstico. (22)

La mayoría de los casos de encefalitis infecciosa son virales. En los EE.UU, las principales infecciones virales incluyen HSV, VZV, enterovirus, y el virus del Nilo Occidental. La encefalitis japonesa fue alguna vez la principal causa de encefalitis viral en el este de Asia, pero ha disminuido drásticamente en Corea y otras naciones debido a programas de vacunación exitosos. Las causas bacterianas incluyen listeria, presentaciones atípicas de estreptococos, sífilis, enfermedad de Lyme y tuberculosis, mientras que en los hongos destacan el *Cryptococcus* o *aspergillus*, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Dado que el riesgo de diversas infecciones depende del estado del sistema inmunológico, es importante conocer la seropositividad al VIH de estos pacientes y si hay otros antecedentes como el trasplante o el cáncer. (22)

La enfermedad de Graves, la causa más común de hipertiroidismo, también se conoce por estar relacionada con problemas neuropsiquiátricos, y en algunos pacientes incluso con trastornos psicóticos. Otras condiciones relacionadas con un riesgo incrementado de trastornos psiquiátricos han sido la diabetes tipo 1, la enfermedad de Chron, la psoriasis, el síndrome de Guillain-Barré, así como la hepatitis autoinmune. ^(30, 31)

3.7 Aspectos generales del tratamiento en la psicosis autoinmune.

El manejo farmacológico de los pacientes con psicosis en la fase aguda implica el empleo de antipsicóticos. Sin embargo, su uso en la psicosis autoinmune relacionada con encefalitis conlleva un riesgo de síndrome neuroléptico maligno, sobre todo con el empleo de haloperidol. Por tanto, deben emplearse con cautela y se recomienda iniciarlos a dosis bajas y con un incremento lento y progresivo de la dosis. Se deben emplear preferentemente aquellos antipsicóticos que permitan un control óptimo de los síntomas con un riesgo mínimo de síntomas extrapiramidales, principalmente los de segunda generación. Las benzodiazepinas son esenciales en el manejo de la catatonia y en casos de agresión. Por otro lado, la terapia electroconvulsivante se ha utilizado en algunos casos para un control rápido de los síntomas. ⁽²⁹⁾

La inmunoterapia se recomienda para aquellos casos considerados como probables o definitivos de psicosis autoinmune (Tabla 5). Se recomienda el solumedrol intravenoso

(1 gramo al día durante 3-5 días y luego una reducción durante varias semanas) o la Inmunoglobulina intravenosa (0,4 g / kg / día durante 5 días). Otros grupos han abogado por la plasmaféresis en lugar de las inmunoglobulinas, aunque no se ha demostrado superioridad de una con respecto a la otra. Las terapias de segunda línea incluyen rituximab (a menudo 375 mg/m² semanales durante 4 semanas) o ciclofosfamida (750 mg/m² IV mensualmente hasta que se observe mejoría), o ambos. ⁽²²⁾

IV. METODOLOGIA

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo de investigación consistió en una revisión sistemática de la literatura, basada en artículos científicos realizados entre los años 2015 al 2021.

La monografía estuvo fundamentada en la revisión de 56 artículos de interés que cumplieron con los criterios de selección establecidos en la presente investigación.

5.2. CRITERIOS DE BUSQUEDA

Los criterios de búsqueda se establecieron utilizando las siguientes palabras claves: “Autoimmune psychosis (n=49), Encephalitis psychosis (n=81), Psychosis NMDA (n=55)” para un total de 185 artículos.

Se utilizaron las bases de datos PubMed, EBSCO, ScienDirect, ProQuest y SCIELO para la búsqueda.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron los artículos con fechas de publicación a partir del año 2015, artículos de revisión, originales de investigación, guías y protocolos de distintos países, así como series y reportes de casos.

5.3.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos en donde se evidenció publicación duplicada, artículos publicados en idiomas diferentes a inglés y español.

Los 56 artículos quedaron distribuidos de la siguiente manera: reporte de casos (n=17), artículos de revisión (n=31) y artículos originales (n=8) Figura 2.

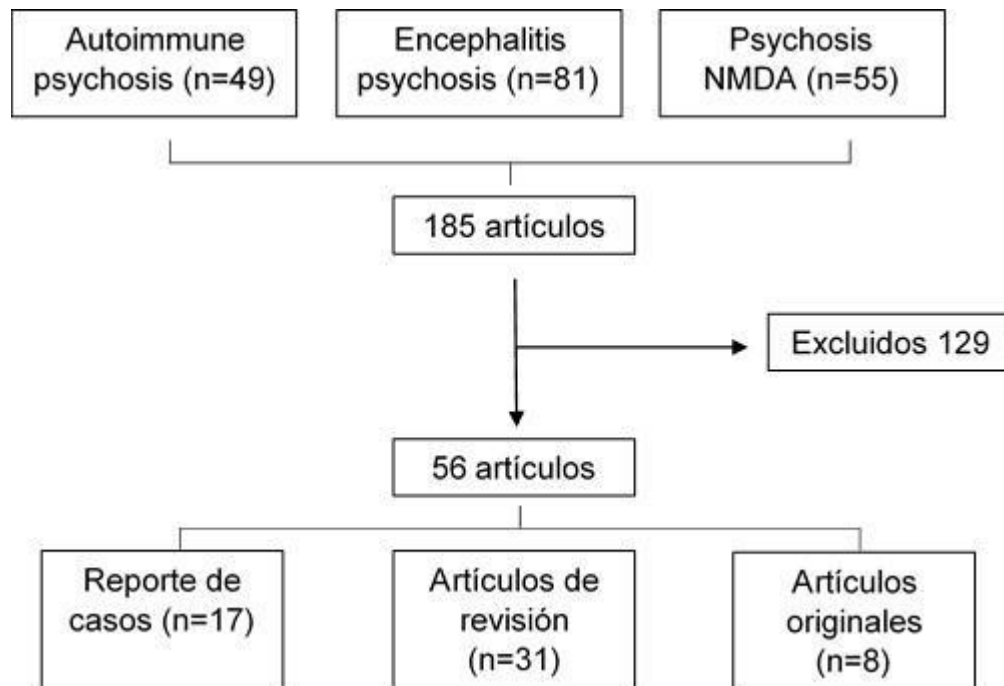


Figura 2. Flujograma de selección de los artículos.

V. ESTADO DEL ARTE

Tabla 6. Resumen de los artículos originales.

Estudio	Año	Población	Método	Resultados
Bergink et al ⁽³²⁾	2015	Estudio comparativo de casos y controles (96 mujeres con psicosis postparto frente a 64 mujeres con postparto saludable).	Cribado de anticuerpos en el suero del paciente mediante inmunohistoquímica e inmunocitoquímica.	Se confirmó en dos pacientes la positividad a anticuerpos NMDAR, las que mostraron síntomas extrapiramidales tras el inicio del tratamiento con haloperidol en dosis bajas.
Larsen et al ⁽³³⁾	2018	276 pacientes ingresados consecutivamente en una sala de urgencias psiquiátricas: 41 pacientes cumplieron los criterios para el diagnóstico (psicótico) ICD-10 F20-F29 y 157	Se recopilaron antecedentes de enfermedades que afectan el sistema inmune en pacientes y familiares.	El antecedente de eccema y de epilepsia en el grupo con psicosis fue significativamente mayor, mientras que las enfermedades inmunológicas fueron significativamente mayores en el grupo con trastornos afectivos.

		pacientes trastornos afectivos F30-F39.		
Mantere et al ⁽³⁴⁾	2018	Estudio comparativo entre pacientes con un primer episodio de psicosis (n=70), alto riesgo de psicosis (n=6) y un grupo control (n=34).	Se investigó la prevalencia en suero de 24 anticuerpos antineuronales.	De los pacientes incluidos, solo uno en el grupo de alto riesgo fue positivo a anticuerpos NMDA IgG.
Oviedo-Salcedo et al ⁽³⁵⁾	2018	Estudio retrospectivo de 124 pacientes con diagnóstico clínico de psicosis sin síntomas neurológicos asociados.	Se evaluó en todos la presencia de 13 anticuerpos antineuronales en LCR y en 81 pacientes en suero.	Si bien el 3,7% mostró una baja positividad a anticuerpos en suero en ninguno de los pacientes se detectó positividad en LCR.
Saether et al ⁽³⁶⁾	2019	Estudio transversal de 585 pacientes divididos en 4 grupos de comparación: 1) psicosis n=105; 2) trastorno	Análisis sérico de los siguientes anticuerpos: anticardiolipina, anti-B2-glucoproteína, IgA-	El 26,2% de los pacientes tenían uno o más anticuerpos positivos, los más frecuentes: ANA (9,4%); factor reumatoide (9,2%) y anticuerpos

		bipolar n=78; 3) unipolar n=146 y 4) grupo control n=256.	antitransglutaminasa, ANA, factor reumatoide, antigliadina-deaminada IgG y anticuerpos antitiroides peroxidasa.	antitiroides peroxidasa (5,6%), sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de comparación.
Nasib et al ⁽³⁷⁾	2020	Estudio prospectivo que incluyó 90 pacientes con esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos u otras psicosis no especificadas.	Se dividieron en dos grupos de comparación: (prednisona (casos) frente a placebo (control) y ambos con antipsicóticos durante un periodo de 6 semanas.	Pendientes. Estudio en curso.
Pollak et al ⁽²⁶⁾	2020	Estudio prospectivo que incluyó 387 pacientes con un primer episodio de psicosis en tratamiento inicial con amisulprida.	Se identificó la presencia de anticuerpos NMDAR en suero. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo con la mejoría de los síntomas tras	Se encontró seropositividad al NMDAR en 15 pacientes (3,9%). No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes que mejoraron síntomas de

			4 semanas de tratamiento con amisulprida.	acuerdo con la presencia o no de NMDAR.
--	--	--	---	---

Tabla 7. Resumen de las revisiones sistemáticas.

Estudio	Año	Población	Método	Resultados
Cullen et al ⁽³⁸⁾	2019	Meta-análisis que incluyó 31 estudios publicados hasta 2018 con una población mayor de 25 millones de individuos.	Los estudios se dividieron de la siguiente manera: 1) Los trastornos autoinmunes y la psicosis aparecen como comorbilidades (tipo A); 2) El trastorno autoinmune precedió al inicio del trastorno psicótico (tipo B) y 3) el trastorno psicótico	La probabilidad de asociación entre las enfermedades autoinmunes no neurológicas y la psicosis de manera global fue 1,26 veces mayor, aunque con una heterogeneidad entre estudios sustancial.

			precedió al inicio del autoinmune (tipo C).	
Endres et al ⁽³⁹⁾	2020	Revisión sistemática que incluyó 112 artículos para un total de 145 casos con encefalitis autoinmune con síntomas neuropsiquiátricos de presentación.	Se incluyó casos reporte n=97 y series de casos n=48. Los criterios de inclusión fueron: artículos de pacientes con síndromes psiquiátricos sin predominio de los neurológicos y: detección de anticuerpos antineuronales; signos de encefalitis en LCR, EEG, FDG/PET o RM; respuesta al tratamiento inmunomodulador.	El 55% mostró positividad a anticuerpos antineuronales. El 78% tuvo anomalías en LCR, el 61% en el EEG y el 51% en la RM.
Giné Servén et al ⁽⁴⁰⁾	2020	Revisión sistemática de 200 reportes de casos de pacientes con síntomas	Se excluyeron casos en los que sólo fue positivo el análisis sérico. Se contactó a los autores de	El 87% de los pacientes tenían como fenotipo la psicosis cicloide. Se

		psicóticos y confirmación de anticuerpos NMDAR en LCR.	todos los artículos. La psicosis cicloide se definió por los criterios de Perris y Brockington.	describió la pleocitosis en LCR en el 65% de los casos.
--	--	--	---	---

Tabla 8. Resumen de los reportes de casos.

Estudio	Año	Reporte de caso	Exámenes	Evolución y desenlace
Heekin et al ⁽⁴¹⁾	2015	Paciente femenina con síntomas neuropsiquiátricos de 14 años de evolución.	Anticuerpos NMDAR séricos positivos.	Respondió bien a terapia con esteroides e IgG.
Ipek et al ⁽⁴²⁾	2015	Adolescente femenina de 16 años con síntomas psicóticos agudos.	RM inicial normal y positiva a favor de encefalopatía al 5to día. EEG normal. Anticuerpos NMDAR en suero y LCR positivos.	Respondió bien a tratamiento con Aciclovir, esteroides e inmunoglobulinas.

Koksal et al ⁽⁴³⁾	2015	Mujer de 25 años con sospecha de psicosis postparto y desarrollo de síndrome neuroléptico maligno a la semana.	EEG y RM normales con Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	No hubo mejoría con esteroides e inmunoglobulinas. El cuadro se resuelve a los 3 meses tras extirpar un tumor ovárico vía laparoscópica.
Kukreti et al ⁽⁴⁴⁾	2015	Mujer de 22 años con debut de psicosis aguda y convulsiones focales.	RM y EEG normales. Pleocitosis en LCR. Anticuerpos NMDAR en suero positivos.	Respondió bien a terapia con esteroides e IgG, asociado a quetiapina y valproato.
Lu et al ⁽⁴⁵⁾	2015	Gestante de 36 años con hipertiroidismo y psicosis aguda.	Descompensación del estado eutiroides. EEG normal. Pleocitosis en LCR. Anti-NMDAR y GAD65 positivos en LCR.	Buena respuesta a la semana de tratamiento con esteroides y plasmaféresis.
Simabukuro et al ⁽⁴⁶⁾	2015	Paciente femenina de 34 años con antecedentes de trastorno bipolar	RM normal. Alteraciones en EEG. Anticuerpos NMDAR positivos en suero y LCR.	Buena respuesta a la inmunoterapia y seis sesiones de plasmaféresis.

		afectivo de 10 años de evolución.		
Moura et al ⁽⁴⁷⁾	2016	Adolescente femenina de 15 años con primer episodio de psicosis.	Hemoquímica y TC de cráneo normales. LCR positivo para NMDAR.	Tratamiento antipsicótico inefectivo. Buena respuesta a inmunoglobulinas, plasmaféresis, esteroides y rituximab. Mejoría parcial a los dos meses de tratamiento.
Reddy et al ⁽⁴⁸⁾	2018	Mujer de 28 años con episodio de psicosis aguda posparto, asociado a convulsiones tónico clónicas generalizadas.	EEG y RM inespecíficos. Anticuerpos NMDAR positivos en LCR, negativos en suero.	Risperidona y lorazepam inefectivos. Tratamiento con esteroides y plasmaféresis con pobre respuesta al tratamiento.
Anguizola et al ⁽⁴⁹⁾	2019	Paciente femenina de 47 años con antecedentes	Hiperintensidades en lóbulo temporal en la RM. Pleocitosis y bandas oligoclonales en LCR.	Ausencia de respuesta ante el tratamiento retroviral y la metilprednisolona. Mejoría

		de HIV y primer episodio de psicosis.	Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	rápida con la administración de inmunoglobulinas.
Curnow et al ⁽⁵⁰⁾	2019	Adolescente de 14 años con primer episodio de psicosis de dos semanas de evolución.	EEG con alteraciones inespecíficas. RM normal. Se detectó tumor ovárico. Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	Ligera mejoría del cuadro con la resección del tumor. Rápida recuperación tras administración de esteroides e inmunoglobulinas por tres semanas.
Endres et al ⁽⁵¹⁾	2020	Adolescente masculino de 18 años con antecedentes de autismo que desarrolló un síndrome severo de catatonia.	RM y FDG/PET normal. EEG inespecífico. LCR negativo para autoanticuerpos conocidos. Inmunofluorescencia indirecta positiva para autoanticuerpo contra epítipo desconocido en las células granulares del cerebelo.	Mejoría parcial con altas dosis de glucocorticoides, plasmaféresis, inmunoterapia y rituximab.

Giné Servén et al ⁽⁵²⁾	2020	Serie de casos que incluye tres pacientes femeninas (17, 23 y 35 años) con encefalitis autoinmune NMDAR y cuadro de psicosis cicloide.	Estudios de neuroimagen normales. Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	Pobre respuesta a la medicación antipsicótica, con presencia de efectos extrapiramidales en los tres casos, en los que se resecó además un teratoma ovárico. Empleo de inmunoterapia, corticoides y, en un caso, rituximab.
Lopimpisuth et al ⁽⁵³⁾	2020	Mujer de 41 años con antecedentes de hipofisitis linfocítica y púrpura trombocitopénica que inicia con sospecha de psicosis inducida por esteroides.	RM sugestiva de encefalitis límbica autoinmune. EEG con alteraciones a nivel del lóbulo temporal. Pleocitosis y bandas oligoclonales en LCR. Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	Inmunoterapia con respuesta parcial.

Rajbhandari et al ⁽⁵⁴⁾	2020	Adolescente de 13 años con cuadro psicótico agudo de debut.	Estudios imagenológicos sin alteraciones. Anticuerpos NMDAR positivos en LCR.	Mejoría con inmunoglobulinas, rituximab y antiepilépticos.
Sabbula et al ⁽⁵⁵⁾	2020	Paciente masculino de 28 años con antecedentes de esquizofrenia, convulsiones e ictus, que debuta con cuadro psicótico agudo.	RM con hiperintensidad a nivel de los lóbulos temporales. Pleocitosis y bandas oligoclonales en LCR. Anticuerpos NMDAR positivos en suero y LCR.	Mejoría significativa con inmunoglobulinas y esteroides.
Ta-Wei et al ⁽⁵⁶⁾	2020	Paciente femenina de 20 años con antecedentes de diabetes tipo 2, con primer episodio de psicosis.	Estudios de neuroimagen negativos. Anticuerpos NMDAR positivos en suero y LCR.	Mejoría significativa después de cinco sesiones de plasmaféresis.

VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

6.1 Artículos originales.

- Bergink et al (2015): ⁽³²⁾ Una de las fortalezas de este estudio fue la inclusión de una amplia cohorte de pacientes con psicosis posparto (n=96) y la disposición de un grupo control con el cual comparar los resultados. Se recogen tres particularidades importantes en los dos pacientes identificados con anti-NMDAR: 1) En la aproximación diagnóstica inicial nunca se consideró la encefalitis debido a la ausencia de epilepsia, deterioro de la conciencia, disquinesias o disautonomías; 2) La presencia de síntomas extrapiramidales con dosis bajas de haloperidol, el cual es un signo clínico frecuente en pacientes con encefalitis autoinmune y 3) Estos pacientes se recuperaron con litio, sin empleo de tratamiento inmunosupresor o con esteroides. La principal limitación de este estudio fue el no empleo de análisis en LCR, el cual se conoce tiene una mayor sensibilidad y especificidad para detectar autoanticuerpos en SNC. Basados en sus resultados, los autores concluyen que en pacientes con psicosis posparto debería considerarse el pesquizaje sistemático de anticuerpos contra receptores NMDA e incluir la posibilidad de esta entidad en el diagnóstico diferencial de estos casos.

- Larsen et al (2018): ⁽³³⁾ Este trabajo reportó diferencias en la prevalencia de determinadas enfermedades inmunológicas entre pacientes con diagnóstico de esquizofrenia respecto a un grupo con trastornos afectivos. La principal limitación de este estudio es que se apoya en una inferencia epidemiológica basada en un

cuestionario, además de que no se pueden hacer inferencias respecto a la población general al no incluirse un grupo control.

- Mantere et al (2018): ⁽³⁴⁾ Según los autores, la fortaleza de ese estudio fue la inclusión de pacientes con un primer episodio de psicosis y de alto riesgo, el estudio de una amplia gama de anticuerpos contra receptores cerebrales y una evaluación psiquiátrica cuidadosa. La principal limitación fue que no estuvo disponible el análisis de LCR para pacientes con anticuerpos séricos negativos y, por tanto, existía una alta probabilidad de falsos negativos. No obstante, los autores concluyen que un pesquiasaje sistemático de anticuerpos antineuronales en pacientes con psicosis puede identificar casos positivos que pueden beneficiarse de otro abordaje terapéutico.

- Oviedo-Salcedo et al (2018): ⁽³⁵⁾ El detalle de este estudio es que los anticuerpos antineuronales fueron negativos en el LCR de todos los pacientes, aunque se trataban de casos con psicosis sin manifestaciones neurológicas asociadas. Si bien se encontraron tres pacientes con niveles bajos de anticuerpos en suero, se asume que estos no están relacionados con el cuadro psicótico. La principal limitación es la naturaleza retrospectiva del estudio, la falta de un grupo control y de datos longitudinales.

- Saether et al (2019): ⁽³⁶⁾ En este amplio estudio unicéntrico, no se encontraron diferencias en la prevalencia de autoanticuerpos relacionados con encefalitis entre los distintos grupos de comparación (psicosis frente a trastornos afectivos uni y bipolares y estos respecto a un grupo control compuesto por otras causas de ingreso por

psiquiatría), los que sí mostraron diferencias en cuanto a la edad, sexo y hábito de fumar.

- Nasib et al (2020):⁽³⁷⁾ Este estudio se encuentra en curso y fue diseñado para evaluar las opciones farmacológicas con medicamentos anti inflamatorios (prednisolona a una dosis inicial de 40 mg/día con reducción gradual posterior por un periodo de seis semanas) para mejorar los síntomas clínicos y el estado cognitivo de pacientes con trastornos psicóticos, dada la actividad de la prednisolona para reducir la actividad microglial y la actividad del sistema inmune innato y adquirido, se espera que la prednisolona reduzca la severidad de los síntomas y la mejoría del estado cognitivo (especialmente la atención, las funciones ejecutivas y la memoria verbal). Si la adición de la prednisolona cumple estos objetivos, una segunda línea de investigación consistirá en identificar exactamente qué componentes del sistema inmune median este efecto.

- Pollak et al (2020):⁽²⁶⁾ Este es un interesante estudio con una cohorte de pacientes bastante amplia, con un tiempo de duración de la psicosis menor de dos años, mínimamente o nunca antes tratados con antipsicóticos, que recibieron tratamiento inicial con amisulprida, como parte del estudio OPTiMiSE (*Optimization for Treatment and Management of Schizophrenia in Europe*). Se evaluó la severidad de los síntomas al inicio del estudio y a las 4 semanas de tratamiento y las posibles diferencias en la respuesta a esta terapia de acuerdo con la presencia o no de seropositividad a NMDAR. Los pacientes seropositivos tuvieron un perfil demográfico y clínico similar a los seronegativos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría de los síntomas ni en cuanto a la presencia de efectos adversos con amisulprida entre

pacientes seropositivos y seronegativos. Los autores concluyen que, en un primer episodio de psicosis, sólo la seropositividad a NMDAR no constituye una indicación para el empleo de inmunoterapia, en vez de medicación antipsicótica. No obstante, la falta de análisis de LCR y el pequeño tamaño de muestra en los seropositivos (n=15) no permite generalizar aún esos resultados.

6.2 Revisiones sistemáticas.

- Cullen et al (2019): ⁽³⁸⁾ Este es el primer meta-análisis en evaluar la asociación entre enfermedades autoinmunes no neurológicas y la psicosis, con una población de más de 25 millones de individuos, lo que se considera la principal fortaleza del estudio. El estudio no sólo demostró la asociación positiva entre estos trastornos autoinmunes y la psicosis, sino también un riesgo incrementado de psicosis en pacientes con diagnóstico previo de estas enfermedades y viceversa. En el análisis estratificado, las probabilidades de esta asociación por orden fueron las siguientes: anemia perniciosa (1,91 veces mayor); psoriasis (1,70 veces mayor); enfermedad celiaca (1,53 veces mayor) y enfermedad de Graves (1,33 veces mayor). Por el contrario, la relación fue negativa para la espondilitis anquilosante (0,72 veces) y la artritis reumatoide (0,65 veces). La principal limitación está dada por la gran heterogeneidad de los estudios a lo que puede haber contribuido el tamaño muestra muy pequeño de unos y excesivamente amplio de otros. Los autores recomiendan el seguimiento cuidadoso de individuos con

enfermedades autoinmunes (en particular anemia perniciosa, enfermedad de Graves y pénfigo) en busca de signos tempranos de psicosis.

- Endres et al (2020): ⁽³⁹⁾ En esta importante revisión sistemática se incluyeron 145 pacientes con encefalitis autoinmune y síntomas de presentación neuropsiquiátricos, de los cuales el 64% eran mujeres, con una edad media de 43,9 (\pm 22,1) años. De los anticuerpos antineuronales identificados predominó el NMDAR (31,0%). Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes fueron el síndrome amnésico similar a la demencia (39%) y la esquizofrenia (34%). Por otro lado, de los hallazgos en LCR fueron frecuentes la pleocitosis (42%) y la presencia de bandas oligoclonales (15%). Otro hallazgo importante fue que el tratamiento inmunomodulador se realizó en el 87% de los casos, en los que el 94% respondió al tratamiento. Los esteroides fueron los más frecuentes (94%), mientras que el uso de inmunoglobulinas (43%) y/o plasmaféresis (33%) fueron considerados de segunda y tercera línea.

- Giné Servén et al (2020): ⁽⁴⁰⁾ Esta revisión sistemática reveló que en el 87% de los reportes de casos de pacientes con psicosis y anticuerpos NMDAR positivos en LCR, el fenotipo de psicosis cicloide estaba presente. Por tal razón, los autores recomiendan que ante este fenotipo en un primer episodio psicótico se debe realizar punción lumbar para analizar el LCR en busca de anticuerpos NMDAR. La caracterización de esta población en estudio mostró una edad media de 25 años, predominio del sexo femenino (81%), así como un 39% de pacientes con antecedentes de teratoma ovárico. Por otro lado, se encontró pleocitosis en el LCR en el 65% de los casos, así como 82% de los pacientes con alteraciones en el EEG, principalmente el enlentecimiento difuso de las

ondas. Si bien la RM fue normal en el 70% de los casos, el 30% restante mostró características distintivas, como la presencia de lesiones inflamatorias límbicas.

6.3 Reportes de casos.

- Heekin et al (2015): ⁽⁴¹⁾ Este reporte de caso presenta una mujer que fue seguida durante más de 14 años para el tratamiento de múltiples síntomas neuropsiquiátricos. Inicialmente, presentó parestesias, pérdida de memoria y síntomas maníacos. Nueve años después, volvió a presentarse con entumecimiento del lado izquierdo, ptosis palpebral izquierda y dificultad en el lenguaje. Finalmente, cinco años después, presentó síntomas maníacos, alucinaciones y deterioro de la memoria. Durante su hospitalización, desarrolló síntomas catatónicos y convulsiones. Durante su estadía, se descubrió que era positiva para anticuerpos anti-receptor de NMDA y sus síntomas respondieron bien al tratamiento específico (metilprednisolona 1g/día más inmunoglobulinas G IV 0,4 g/kg/día). Los autores comentan que debe considerarse la detección de anticuerpos anti-NMDA en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos a largo plazo que no han respondido adecuadamente al tratamiento antipsicótico.

- Ipek et al (2015): ⁽⁴²⁾ El aspecto más interesante de este reporte de adolescente de 16 años con síntomas psicóticos agudos fue la negatividad inicial en exámenes como la RM, el EEG y los anticuerpos NMDAR. Solamente al quinto día la RM fue sugestiva de una encefalopatía viral por lo que la paciente inició tratamiento con Aciclovir. En días posteriores se comprobó la positividad a anti-NMDAR en suero y LCR y al comenzar

tratamiento asociado con esteroides e inmunoglobulinas fue cuando comenzó a observarse una mejoría sustancial del cuadro clínico. Los autores concluyen que los clínicos, especialmente psiquiatras, deben considerar la encefalitis anti-NMDAR en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes, con síntomas psicóticos agudos, conductas desorganizadas, disminución del nivel de conciencia y convulsiones de nueva aparición, siempre teniendo en cuenta que las pruebas de laboratorio y de imágenes pueden ser negativas durante un período de tiempo inicial.

- Koksai et al (2015): ⁽⁴³⁾ En este reporte se presenta una paciente de 25 años que desarrolló una psicosis posparto a los tres meses de un parto eutócico sin complicaciones. Recibió risperidona 2 mg/día y benzodiacepinas 10 mg/día sin mejoría del cuadro clínico. A la semana se diagnosticó síndrome neuroléptico maligno y recibió biperideno, bromocriptina y benzodiacepinas. A pesar de la mejoría de los síntomas extrapiramidales persistían los síntomas psicóticos y las convulsiones, por lo que se realizó RM, EEG que resultaron ser normales, así como los anticuerpos antivirales y Herpes en LCR, resultando negativo anti-NMDAR en suero pero positivo en LCR, por lo que se consideró una encefalitis autoinmune y se inició tratamiento con esteroides e inmunoglobulinas IV. Hubo escasa mejoría, detectándose a los tres meses un tumor ovárico que fue removido exitosamente por vía laparoscópica.

- Kukreti et al (2015): ⁽⁴⁴⁾ De manera similar a los reportes de Ipek ⁽⁴²⁾ y Koksai, ⁽⁴³⁾ en este reporte de caso, una mujer joven con psicosis aguda y convulsiones focales, que arribó con un score PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) de 54, tuvo exámenes iniciales consistentes en RM y EEG normales, con sólo pleocitosis en LCR.

Después de tres semanas de tratamiento con haloperidol y valproato, el PANSS empeoró hasta 62. Ante este cuadro, se exploraron los anticuerpos NMDAR en suero, que resultaron positivos. La paciente mostró una mejora significativa en la agresión y el comportamiento alucinatorio en la semana posterior al inicio de los esteroides, y tuvo una mejora casi completa al mes siguiente, con reducción de la puntuación PANSS a 32.

- Lu et al (2015): ⁽⁴⁵⁾ Se presenta una gestante de 36 años con antecedentes de hipertiroidismo y cuadro psicótico agudo, con descompensación del estado metabólico del tiroides, así como EEG normal y pleocitosis en LCR. Se inició tratamiento con metimazol, así como esteroides pensando en una posible encefalitis inflamatoria vs encefalitis de Hashimoto, ante los cuales no hubo mejoría del cuadro psicótico. Posteriormente, se detectaron anticuerpos NMDAR y GAD 65 positivos en LCR. Se emplearon siete rondas de plasmaféresis mejorando los síntomas psiquiátricos y alcanzando el estado eutiroideo. El parto fue eutócico, a término, con un producto de la gestación saludable.

- Simabukuro et al (2015): ⁽⁴⁶⁾ Probablemente uno de los aspectos de mayor interés en este caso sea la evolución de un trastorno afectivo bipolar por un periodo de 10 años, con episodios intermitentes de remisión y nuevos episodios de descompensación psiquiátrica, antes de que se hiciese un diagnóstico de encefalitis autoinmune por NMDAR. A su llegada al centro, la RM fue normal, mientras que el EEG mostró desorganización difusa, con ondas theta y delta lentas e irregulares, que a veces ocurrieron en ráfagas, predominantemente en la región frontotemporal derecha. De

manera empírica la paciente recibió inmunoterapia con seis sesiones de plasmaféresis en espera de los resultados de anticuerpos antineuronales. En la sesión 6 se recibieron los resultados, que fueron positivos tanto en suero como en LCR para anticuerpos NMDAR. La paciente mostró mejoría para el día 12 de tratamiento. La principal enseñanza de este reporte es que la encefalitis anti-NMDAR, si bien gana reconocimiento en pacientes con enfermedad psiquiátrica de reciente comienzo, no debe pasarse por alto durante la evaluación de pacientes con un curso prolongado de su enfermedad psiquiátrica.

- Moura et al (2016): ⁽⁴⁷⁾ Se presenta una adolescente de 15 años con un primer episodio de psicosis, sin mostrar mejoría tras recibir tratamiento con risperidona y lorazepam. Después de 18 días de iniciado el cuadro, la paciente fue ingresada al no mostrar mejoría de los síntomas. Se realizó TC de cráneo que fue normal. El análisis de LCR fue positivo para anticuerpos NMDAR, iniciándose tratamiento con inmunoglobulinas (2 mg/Kg/día), metilprednisolona (30 mg/Kg/día), plasmaféresis y rituximab (375 mg/ m² por semana). La mejoría fue parcial tras dos meses de tratamiento y a los 10 meses aún mantenía dificultades con la memoria verbal, la atención y la concentración, así como ansiedad y labilidad emocional. Los autores enumeran algunos factores pronósticos que influyen en la evolución de estos casos: detección e intervención precoz, presencia y posterior extirpación de un tumor subyacente, buena respuesta a la inmunoterapia como tratamiento de primera línea, no necesitar ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ausencia de recaídas.

- Reddy et al (2018): ⁽⁴⁸⁾ Los autores reportan una mujer de 28 años que tras 4 meses del parto se presenta con cambios del comportamiento, con déficits en los dominios de atención, memoria y lenguaje, así como dos episodios de convulsiones tónico clónicas generalizadas. Después de tres semanas de tratamiento con risperidona y lorazepam no había mejoría del cuadro clínico. Los hallazgos en EEG y RM fueron inespecíficos, mientras que el análisis de LCR fue positivo para anticuerpos NMDAR, no así en el caso del suero. Se inició tratamiento con esteroides y plasmaféresis en siete sesiones con escasa mejoría clínica. La paciente fue egresada a petición de los familiares. Los autores enfatizan en la necesidad de un alto índice de sospecha de encefalitis anti-NMDAR si la psicosis posparto se acompaña de deterioro cognitivo, signos neurológicos y convulsiones en el momento de la presentación o durante el curso de la enfermedad.

- Anguizola et al (2019): ⁽⁴⁹⁾ Este interesante reporte describe una paciente de 47 años con antecedentes de HIV de 20 años de evolución, que debuta con un primer episodio de psicosis, que no muestra mejoría tras ajuste del tratamiento retroviral y esteroides. La paciente tuvo hallazgos inespecíficos en el EEG, mientras que la RM mostró hiperintensidades a nivel del lóbulo temporal, y en el LCR bandas oligoclonales IgG e IgM, así como pleocitosis. Los anticuerpos NMDAR fueron positivos en LCR, no así en suero. La búsqueda de teratoma ovárico u otro tipo de neoplasias fue negativa. Se comenzó tratamiento con inmunoglobulinas a razón de 0,4 mg/día durante 5 días con signos evidentes de mejoría clínica.

- Curnow et al (2019): ⁽⁵⁰⁾ Se reporta una adolescente de 14 años con un primer episodio de psicosis, con RM normal, hallazgos inespecíficos en EEG, pero elevado título de

anticuerpos NMDAR en LCR. La búsqueda de neoplasias asociadas permitió identificar un teratoma ovárico, que fue resecado, tras lo cual el cuadro clínico mostró una ligera mejoría. No obstante, solo tras el tratamiento con esteroides e inmunoglobulinas IV por tres semanas es que se evidencia una remisión significativa de los síntomas.

- Endres et al (2020): ⁽⁵¹⁾ El aspecto novedoso de este reporte de caso radica en el descubrimiento de un nuevo autoanticuerpo antineuronal contra los epítomos de las células granulares del cerebelo en un paciente masculino de 18 años con espectro autista que debuta con un síndrome catatónico severo y síntomas psicóticos de tipo paranoides y trastornos sensoperceptivos tipo alucinatorios, en el que además los exámenes imagenológicos y de LCR eran negativos, incluyendo ausencia de pleocitosis y bandas oligoclonales. Es de especial interés mencionar que los síntomas mejoraron ligeramente con el empleo de valproato, aunque también se asoció inmunoterapia, altas dosis de corticoides, plasmaféresis y rituximab, con mejoría parcial del cuadro clínico.

- Giné Servén et al (2020): ⁽⁵²⁾ En esta serie de casos se incluyen tres pacientes femeninas con edades de 17, 23 y 35 años, que cumplían con los criterios de Perris y Brockington para psicosis cicloide. En pocas palabras: inicio agudo y polisintomático, sintomatología psicótica polimórfica, cambios de humor, así como alteraciones de la actividad psicomotriz que en todos los casos evolucionó a la catatonía. De manera similar a lo que usualmente acontece con la psicosis cicloide, en los tres casos se encontraron tres factores: la ausencia de pródromos psiquiátricos a largo plazo; la presencia de factores estresores externos precediendo el inicio de los síntomas y rasgos de la personalidad del grupo C. Estos tres casos fueron diagnosticados como encefalitis

autoinmune NMDAR. Es de interés remarcar que en estos tres casos existió una pobre respuesta inicial a la medicación antipsicótica y en todos se observaron efectos extrapiramidales en mayor o menor grado. Igualmente, en cada uno de ellos fue necesaria la resección de un teratoma ovárico. Por otro lado, todos respondieron con el empleo de inmunoterapia, así como corticoides y rituximab en una paciente. El rango necesario para la remisión en estos tres casos fue de 45 a 90 días.

- Lopimpisuth et al (2020): ⁽⁵³⁾ Este reporte confirma la variedad de hallazgos que pueden detectarse en los exámenes iniciales y que constituyen signos de alarma para sospechar un cuadro psicótico de origen autoinmune (presencia de alteraciones a nivel del lóbulo temporal en el EEG; hallazgos compatibles con encefalitis límbica en RM, así como presencia de pleocitosis y bandas oligoclonales en LCR), en una paciente que fue confirmada con anticuerpos NMDAR en LCR.

- Rajbhandari et al (2020): ⁽⁵⁴⁾ Se trata de un reporte de caso muy resumido en el que nuevamente se detecta psicosis de origen autoinmune como consecuencia de encefalitis anti-NMDAR detectados en análisis de LCR en una adolescente de 13 años con episodio psicótico de debut, en la que los estudios de neuroimagen fueron normales.

- Sabbula et al (2020): ⁽⁵⁵⁾ La particularidad de este reporte radica en la descripción de un paciente del sexo masculino que debuta con cuadro psicótico agudo que no mostró mejoría tras tratamiento con risperidona, ácido valproico, benztropina, así como haloperidol más benadryl a demanda. En este caso se detectó pleocitosis en el análisis de LCR así como la presencia de bandas oligoclonales, mientras que la RM mostró

señales hiperintensas a nivel de los lóbulos temporales. Se detectaron anticuerpos anti-NMDAR en suero y LCR. El paciente mostró una mejoría significativa con inmunoglobulinas (400 mg/kg/día) y metilprednisolona (1 gramo/día), ambos por cinco días.

- Ta-Wei et al (2020): ⁽⁵⁶⁾ Se trata de una paciente femenina de 20 años con antecedentes de diabetes tipo 2 que se presenta con su primer episodio de psicosis, el cual tuvo una pobre respuesta al tratamiento antipsicótico. Los estudios de neuroimagen fueron normales, mientras que el análisis de suero y LCR mostró positividad a anticuerpos anti-NMDAR. Después de cinco sesiones de plasmaféresis la paciente mejoró significativamente y fue dada de alta médica.

A modo de resumen, resulta interesante señalar que la revisión sistemática de la evidencia aportada en los reportes de casos aporta particularidades que brindan otros matices a los ofrecidos por las guías y las revisiones sistemáticas. En esta revisión pueden extraerse algunas conclusiones de interés: 1) debe sospecharse siempre la encefalitis autoinmune como responsable del cuadro psicótico en pacientes en los que se han descartado otras causas iniciales y además responden mal al tratamiento antipsicótico; 2) se prefiere realizar ante esta sospecha de manera sistemática análisis de LCR, pues se ha visto que en la mayoría de los reportes de casos los análisis séricos para estos anticuerpos han sido negativos mientras que se detectan positivos en LCR; 3) no se debe depender para el diagnóstico de exámenes como el EEG y la RM, pues si bien estos tienen algún valor predictivo positivo el valor predictivo negativo es bajo. De hecho, en la mayoría de los reportes de casos analizados estos eran normales, sobre

todo en el periodo inicial (primeras semanas) de instalación del cuadro psicótico y 4) resulta interesante resaltar como pista inicial la presencia de pleocitosis en el LCR, pues en la mayoría de los reportes de casos este hallazgo estaba presente. Por último, el empleo de esteroides, inmunoterapia y en determinados casos plasmaféresis resulta efectivo en el control de la encefalitis y por consiguiente el cuadro psiquiátrico. Se debe enfatizar que siempre deben buscarse síndromes paraneoplásicos en el caso que esta terapia específica no muestre resultados tempranamente.

VII. CONCLUSIONES

- La neuroinflamación de bajo grado y la disfunción inmunológica están vinculados con la fisiopatología de la psicosis en un subgrupo de individuos que han sido diagnosticados con psicosis aguda o enfermedades del espectro psicótico, en los que los anticuerpos antineuronales NMDAR constituyen el tipo de encefalitis autoinmune más frecuente.
- La presencia de signos clínicos de alarma (primer episodio de psicosis resistente al tratamiento antipsicótico, asociado a catatonia, fenotipo de psicosis cicloide y/o síndrome neuroléptico maligno, entre otros), deben acompañarse de un análisis paso a paso del EEG, la RM, y el estudio del LCR que incluya una medición rápida obligatoria de autoanticuerpos antineuronales, para el correcto diagnóstico de la psicosis de origen autoinmune, que debe estar presente de forma sistemática en el diagnóstico diferencial de estos pacientes.
- Los estudios revisados hasta el momento permiten afirmar que, ante casos con sospecha de psicosis de origen autoinmune, la determinación de autoanticuerpos debe realizarse de manera obligatoria en LCR y no en suero. El empleo de esteroides, inmunoterapia y en determinados casos plasmaféresis mejoran el control de la encefalitis y por consiguiente el cuadro psiquiátrico.

VIII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar futuros estudios que evalúen la prevalencia de autoanticuerpos antineuronales en amplias cohortes de pacientes con psicosis, pero en análisis basados en el LCR y no en el suero de estos pacientes.
- Diseñar revisiones sistemáticas y meta-análisis que evalúen la efectividad de las diferentes modalidades de tratamiento de la psicosis de origen autoinmune, así como el flujograma diagnóstico y las categorías diagnósticas de psicosis autoinmune divididas como: posible, probable y definitiva.
- Basados en las evidencias extraídas de esta revisión, se propone la realización de otras determinaciones de anticuerpos antineuronales, sobre todo de los anticuerpos más frecuentes dirigidos contra antígenos sinápticos, en pacientes con debut de psicosis aguda con categoría probable o definitiva de origen autoinmune.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dalmau, J., Geis, C., & Graus, F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiological Reviews* [Internet]. 2017 [citado 8 marzo 2021]; 97(2):839-87. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00010.2016?view=long&pmid=28298428>
2. Al-Diwani, A., Pollak, T., Langford, A., & Lennox, B. R. Synaptic and neuronal autoantibody-associated psychiatric syndromes (SNAPs): controversies and hypotheses. *Frontiers in psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 8 marzo 2021]; 8, 13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00013/full>
3. Mane-Damas, M., Hoffmann, C., Zong, S., Tan, A., Molenaar, P. C., Losen, M., & Martinez-Martinez, P. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities. *Autoimmunity reviews* [Internet]. 2019 [citado 8 marzo 2021]; 18(9):102348. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899721930148X>
4. Alexopoulos, H., & Dalakas, M. C. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *Journal of autoimmunity* [Internet]. 2019 [citado 8 marzo 2021]; 104:102339. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611142/>
5. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* [Internet]. 2007 [citado 8 marzo 2021]; 61(1):25-36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.21050>

6. Jézéquel, J., Johansson, E. M., Leboyer, M., & Groc, L. Pathogenicity of antibodies against NMDA receptor: molecular insights into autoimmune psychosis. Trends in neurosciences [Internet]. 2018 [citado 8 marzo 2021]; 41(8):502-11. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(18\)30115-2](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(18)30115-2)
7. Ellul, P., Groc, L., Tamouza, R., & Leboyer, M. The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis: Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2017 [citado 8 marzo 2021]; 8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00054/full>
8. Pollak, T. A., & Lennox, B. R. Time for a change of practice: the real-world value of testing for neuronal autoantibodies in acute first-episode psychosis. B J Psych open [Internet]. 2018 [citado 8 marzo 2021]; 4(4):262-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083377/>
9. Ellul, P., Groc, L., Tamouza, R., & Leboyer, M. The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis: Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2017 [citado 8 marzo 2021]; 8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00054/full>
10. Leboyer, M., Oliveira, J., Tamouza, R., & Groc, L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders?. Psychopharmacology [Internet]. 2016 [citado 8 marzo 2021]; 233(9):1651-60. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2016-4266-1>
11. Kelleher, E., Barry, H., Cotter, D. R., Corvin, A., & Murphy, K. C. Autoantibodies and psychosis. Neuroinflammation and Schizophrenia [Internet]. 2019 [citado 8 marzo 2021]; 85-123. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2019_90

12. Altmann, D. M. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease. *Immunology* [Internet]. 2018 [citado 8 marzo 2021]; 154(2):167-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.12943>
13. Trepanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado 8 marzo 2021]; 21:1009-26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/mp201690>
14. Bogerts B, Winopal D, Schwarz S. Evidence of neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients: a semiquantitative postmortem study of CD3 and CD20 immunoreactive lymphocytes in several brain regions. *Neurol Psychiatry Brain Res* [Internet]. 2017 [citado 8 marzo 2021]; 23:2-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0941950016300069>
15. L. Brimberg, S. Mader, Y. Fujieda, Y. Arinuma, C. Kowal, B.T. Volpe, et al. Antibodies as mediators of brain pathology. *Trends Immunol* [Internet]. 2015 [citado 8 marzo 2021]; 36(11):709-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471490615002252>
16. Kayser, M. S., & Dalmau, J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophrenia research* [Internet]. 2016 [citado 8 marzo 2021]; 176(1), 36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996414005465>

17. Joubert, B., & Dalmau, J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Revue neurologique* [Internet]. 2019 [citado 8 marzo 2021]; 175(7-8):420-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378719307489>
18. J.P. Williams, N.G. Carlson, J.E. Greenlee. Antibodies in autoimmune human neurological disease: pathogenesis and immunopathology. *Semin. Neurol* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 38(3):267-77. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1660501>
19. H. Strik, U. Keber, W.A. Hammoud, J. Riera-Knorrenschild, B. Carl, R. Dodel, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated CNS autoimmune disorder (ICICAD) following nivolumab treatment: a new entity of drug-induced autoimmune encephalitis? *Eur. J. Cancer* [Internet]. 2017 [citado 26 abril 2021]; 87:205-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050806/>
20. Uvais, N. A. Autoimmune Psychosis: Caveats in the Diagnosis. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2016 [citado 26 abril 2021]; 26(4):440-2. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10177833.2016.11827158>
21. Schieveld, J. N., Strik, J. J., van Kraaij, S., & Nicolai, J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: A multidisciplinary approach. *Handbook of clinical neurology* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 165:285-307. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444640123000174>

22. Lancaster, E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea) [Internet]. 2016 [citado 26 abril 2021]; 12(1), 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712273/>
23. Steiner, J., Prüss, H., Köhler, S., Frodl, T., Hasan, A., & Falkai, P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 21(4):241-54. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/15622975.2018.1555376>
24. Mantere, O., Saarela, M., Kiesepä, T., Raij, T., Mäntylä, T., Lindgren, M., et al. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophrenia research* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 192:404-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996417302141>
25. Martinez-Martinez, P., & Titulaer, M. J. Autoimmune psychosis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 7(2):122-3. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30518-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30518-8/fulltext)
26. Pollak, T., Vincent, A., Iyegbe, C., Coutinho, E., Jacobson, L., Rujescu, D., et al. Relationship between serum NMDA receptor antibodies and response to antipsychotic treatment in first episode psychosis. *Biological Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322320320758>
27. Jezequel J, Johansson EM, Dupuis JP, Jézéquel, J., Johansson, E. M., Dupuis, J. P., Rogemond, V., Gréa, H., Kellermayer, B. et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nat Commun*

- [Internet]. 2017 [citado 26 abril 2021]; 8:1791. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-01700-3>
28. Scott GJ, Gillis D, Ryan AE, Hargovan, H., Gundarpi, N., McKeon, G., et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis. *Bj Psych Open* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 4:69-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020277/>
29. Pollak TA, Lennox BR, Muller S, Benros ME, Pruus H, van Elst LT, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the management and diagnosis of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 7(1):93-108. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036619302901>
30. Jeppesen, R., & Benros, M. E. Autoimmune diseases and psychotic disorders. *Frontiers in psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 10, 131. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00131/full>
31. Endres, D., Leyboldt, F., Bechter, K., Hasan, A., Steiner, J., Domschke, K., et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 270:803-18. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-020-01113-2>
32. Bergink, V., Armangue, T., Titulaer, M. J., Markx, S., Dalmau, J., & Kushner, S. A. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis. *American Journal of Psychiatry*

- [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 172(9):901-8. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2015.14101332>
33. Larsen, J. B., Iversen, V. C., & Reitan, S. K. Association of psychosis, affective disorders and diseases affecting the immune system. *Nordic journal of psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 72(2):145-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039488.2017.1402952>
34. Mantere, O., Saarela, M., Kieseppä, T., Raji, T., Mäntylä, T., Lindgren, M., et al. Anti-neuronal anti-bodies in patients with early psychosis. *Schizophrenia research* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 192:404-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920996417302141>
35. Oviedo-Salcedo, T., De Witte, L., Kümpfel, T., Kahn, R. S., Falkai, P., Eichhorn, P., et al. Absence of cerebrospinal fluid antineuronal antibodies in schizophrenia spectrum disorders. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 212(5):318-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587895/>
36. Sæther, S. G., Rø, A. D. B., Larsen, J. B., Vaaler, A., Kondziella, D., & Reitan, S. K. Biomarkers of autoimmunity in acute psychiatric disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 31(3):246-53. Disponible en: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.neuropsych.18040069>
37. Nasib, L. G., Sommer, I. E., Winter-van Rossum, I., de Vries, J., Gangadin, S. S., Oomen, P. P., et al. Prednisolone versus placebo addition in the treatment of patients with recent-onset psychotic disorder: a trial design. *Trials* [Internet]. 2020 [citado 26 abril

- 2021]; 21:1-13. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13063-020-04365-4.pdf>
38. Cullen, A. E., Holmes, S., Pollak, T. A., Blackman, G., Joyce, D. W., Kempton, M. J., et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biological psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 85(1):35-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322318316305>
39. Endres, D., Maier, V., Leyboldt, F., Wandinger, K. P., Lennox, B., Pollak, T. A., et al. Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases. *Psychological Medicine* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892761/>
40. Giné Servén, E., Boix Quintana, E., Martínez Ramírez, M., Guanyabens Buscà, N., Muriana Batiste, D., Guasp, M., et al. Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation. *Brain and Behavior* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; e01980. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/brb3.1980>
41. Heekin, R. D., Catalano, M. C., Frontera, A. T., & Catalano, G. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Patient with Previous Psychosis and Neurological Abnormalities: A Diagnostic Challenge. *Case Rep Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 2015:253891. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496655/>
42. Ipek, H., Mutlu, C., Sonmez, H. E., & Uneri, O. S. Uncommon organic psychosis: An adolescent case of Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 28(2), 171. Disponible en: <https://dusunenadamdergisi.org/article/519>

43. Koksal, A., Baybas, S., Mutluay, B., Altunkaynak, Y., & Keskek, A. A case of NMDAR encephalitis misdiagnosed as postpartum psychosis and neuroleptic malignant syndrome. *Neurological Sciences* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 36(7):1257-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267686/>
44. Kukreti, P., Garg, A., & Bhirud, L. Autoimmune encephalitis masquerading as psychosis: diagnostic and therapeutic challenge. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 5(3), 108. Disponible en: <https://www.ijnpnd.com/article.asp?issn=2231-0738;year=2015;volume=5;issue=3;spage=108;epage=109;auiast=Kukreti>
45. Lu, J., Samson, S., Kass, J., & Ram, N. Case Report: Acute psychosis in a pregnant patient with Graves' hyperthyroidism and anti-NMDA receptor encephalitis. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 2015: bcr2014208052. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2015/bcr-2014-208052.short>
46. Simabukuro, M. M., Freitas, C. H. D. A., & Castro, L. H. M. A patient with a long history of relapsing psychosis and mania presenting with anti-NMDA receptor encephalitis ten years after first episode. *Dementia & neuropsychologia* [Internet]. 2015 [citado 26 abril 2021]; 9(3):311-4. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1980-57642015000300311&script=sci_arttext
47. Moura, M., Silva-dos-Santos, A., Afonso, J., & Talina, M. First-episode psychosis in a 15 year-old female with clinical presentation of anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and review of the literature. *BMC research notes* [Internet]. 2016 [citado 26 abril 2021]; 9(1):1-6. Disponible en: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-2180-6>

48. Reddy, M. S. S., Thippeswamy, H., Ganjekar, S., Nagappa, M., Mahadevan, A., Arvinda, H. R., et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as postpartum psychosis—a clinical description and review. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2018 [citado 26 abril 2021]; 21(4):465-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-018-0816-3>
49. Anguizola-Tamayo, D., Bocos-Portillo, J., Pardina-Vilella, L., Rodriguez-Sainz, A., Vicente-Olabarria, I., Martínez, E., et al. Psychosis of Dual Origin in HIV Infection: Viral Escape Syndrome and Autoimmune Encephalitis. *Neurology. Clinical practice* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 9(2):178-80. Disponible en: <https://cp.neurology.org/content/9/2/178>
50. Curnow, S. R., Chow, S., Yiu, E. M., & Kornberg, A. J. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Presenting as Isolated Psychosis in an Adolescent Female. *Pediatric neurology* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 97:76-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31023607>
51. Endres, D., Rauer, S., Pschibul, A., Süß, P., Venhoff, N., Runge, K., et al. Novel antineuronal autoantibodies with somatodendritic staining pattern in a patient with autoimmune psychosis. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424063/>
52. Giné Servén, E., Boix Quintana, E., Guanyabens Buscà, N., Casado Ruiz, V., Torres Rivas, C., Niubo Gurgui, M., et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti-NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis. *Clinical case reports* [Internet]. 2019 [citado 26 abril 2021]; 7(12):2456-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.2522>

53. Lopimpisuth, C., Thippawan, P., & Karnchanasorn, R. NMDA Receptor Encephalitis with Concurrent Autoimmune Hypophysitis Presented with Acute Psychosis. *Kansas Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 13, 267. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7651788/>
54. Rajbhandari, B., & Gurung, M. Anti-NMDAR Autoimmune Encephalitis Presenting as Acute Psychosis: A Case Report. *Nepal Medical Journal* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 3(1):59-61. Disponible en: <http://nmj.com.np/nmj/index.php/nmj/article/view/87>
55. Sabbula, B. R., Yemmanur, S., Sanivarapu, R., Kagolanu, D., & Shadab, A. Finding the Cause of Psychosis: A Challenging Case of Anti-NMDAR Encephalitis. *Case Reports in Medicine* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crim/2020/2074704/>
56. Guu, T. W., Tsai, S. T., & Su, K. P. Autoimmune psychosis in Taiwan: A case report and review of literature. *Brain, Behavior, & Immunity-Health* [Internet]. 2020 [citado 26 abril 2021]; 3, 100055. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Kuan-Pin-Su/publication/339489696_Autoimmnue_Psychosis_in_Taiwan_a_case_report_and_review_of_literature/links/5e59306792851cefa1cd5714/Autoimmnue-Psychosis-in-Taiwan-a-case-report-and-review-of-literature.pdf