

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR NMDA Y  
ABORDAJE DE LA PSICOSIS: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Trabajo de investigación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Médico Especialista en Psiquiatría.

CANDIDATO: ALEJANDRO BARQUERO MADRIGAL

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Psiquiatría.”

---

Dra. Cecilia Díaz Oreiro  
Decana Sistema de Estudios de Posgrado

---

Dr. Rodolfo Salazar Fonseca  
Director de Tesis

---

Dra. Gloria Salazar Monge  
Asesora

---

Dr. Óscar Barquero Fernández  
Asesor

---

Dra. Carolina Montoya Brenes  
Coordinadora Nacional  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas / Posgrado en Psiquiatría

---

Alejandro Barquero Madrigal  
Candidato

## TABLA DE CONTENIDO

<b>TABLA DE CONTENIDO .....</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE CUADROS .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
<i>1. Antecedentes Internacionales.....</i>	<i>4</i>
<i>2. Antecedentes Nacionales.....</i>	<i>5</i>
<i>3. Antecedentes Locales .....</i>	<i>6</i>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<i>Objetivo general.....</i>	<i>10</i>
<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>10</i>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
<i>Criterios de búsqueda .....</i>	<i>11</i>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<i>1. Reporte de caso .....</i>	<i>12</i>
1.1. Ficha de identificación.....	12
1.2. Antecedentes heredo familiares.....	12
1.3. Antecedentes prenatales y desarrollo psicomotriz.....	13
1.4. Otros antecedentes.....	13
1.5. Historia personal.....	14
1.6. Motivo de consulta.....	16
1.7. Padecimiento actual.....	16
<i>2. Revisión de la bibliografía.....</i>	<i>23</i>
2.1. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.....	23
2.1.1. Receptor NMDA.....	23
2.1.2. Definición.....	25
2.1.3. Epidemiología.....	28
2.1.4. Etiología.....	29
2.1.5. Fisiopatología.....	29
2.1.6. Cuadro clínico.....	34
2.1.7. Diagnóstico.....	37
2.1.8. Diagnóstico diferencial.....	39
2.1.9. Tratamiento.....	41
2.2. Psicosis refractaria.....	45
2.2.1. Definición.....	45
2.2.2. Causas.....	50

2.2.3. Manejo.....	51
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>64</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>65</b>

Nota: El Dr. Miguel A. Barboza Elizondo también colaboró como asesor de este trabajo.

## RESUMEN

### Antecedentes

Existe un grupo de encefalitis originadas por anticuerpos que se dirigen contra receptores neuronales. Como muchos de estos receptores se encuentran en estructuras del sistema límbico, los cuadros clínicos relacionados (caracterizados por trastornos conductuales, pérdida de memoria, psicosis) fueron llamados originalmente “encefalitis límbicas”; pero un término más amplio y adecuado que se prefiere actualmente es “encefalitis autoinmunes”. En 2007 Josep Dalmau y cols. describieron un síndrome al que llamaron encefalitis anti receptor N-metil-D-aspartato.

### Objetivo

Identificar las características clínicas que orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune en una paciente del HNP, en el año 2013.

### Métodos

Se hizo un reporte de caso, a partir de la revisión de expediente clínico de la paciente. Posteriormente, se hizo una búsqueda en la base de datos PubMed para repasar las características de la patología que presentó la paciente.

### Resultados

Los signos y síntomas de la paciente, así como los hallazgos de laboratorio y gabinete, fueron coincidentes con una encefalitis autoinmune. Se determinó que la paciente mostraba anticuerpos anti receptor NMDA que explicaban su sintomatología.

### Conclusiones

El número de casos reportados de encefalitis anti NMDAR en Costa Rica va en aumento y, tal como en otros países, es posible que supere al sospechado. La paciente del caso tenía varias características que sugerían el diagnóstico final, y no cumplía criterios de psicosis refractaria.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Fármacos prescritos a lo largo del internamiento .....	20
Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio y gabinete a lo largo del internamiento.....	21
Cuadro 3. Tipos de encefalitis autoinmunes, según localización de los antígenos .....	27
Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de la encefalitis por anticuerpos anti NMDAR. ....	40
Cuadro 5. Estrategias de manejo en psicosis refractaria.....	52
Cuadro 6. Signos y síntomas de la paciente que sugerían encefalitis autoinmune. ....	58

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1. Modelos esquemáticos de los posibles mecanismos subyacentes al desarrollo de la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDAR..... **33**
- Figura 2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la encefalitis anti NMDAR. .... **41**

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferasa
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.
ANA	Anticuerpos Antinucleares.
ANCAc	Anticuerpos Anticitoplasma de neutrófilos (patrón de fluorescencia citoplasmático).
ANCAp	Anticuerpos Anticitoplasma de neutrófilos (patrón de fluorescencia perinuclear).
APA	American Psychiatric Association.
ASG	Antipsicótico de Segunda Generación (atípico).
ASPES	Autoimmune synaptic protein encephalopathy syndromes.
AST	Aspartato Aminotransferasa
BAP	British Association for Psychopharmacology.
CASPR2	Contactin-associated protein-like 2.
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CPK	Creatina fosfokinasa
CPA	Canadian Psychiatric Association.
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
EMEA	European Medicines Agency
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GABA	Ácido gamma-aminobutírico.
HEK	Human Embryonic Kidney cells

HNP	Hospital Nacional Psiquiátrico Dr. Manuel Antonio Chapuí y Torres
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
LES	Lupus eritematoso sistémico.
LGI1	Leucine rich Glioma Inactivated protein 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
NMDA	N-metil-D-aspartato.
NMDAR	Receptor glutamatérgico NMDA.
NSAS	Síndromes por anticuerpos de superficie neuronal.
PANDAS	Trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune asociado a estreptococo
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
PCR	Proteína C reactiva.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
SPECT	Tomografía computarizada por emisión monofotónica.
TCC	Terapia Cognitivo Conductual.
TAC	Tomografía axial computarizada.
TEC	Terapia Electroconvulsiva.
US	Ultrasonido.

## INTRODUCCIÓN

Es imposible definir una fecha que marque el inicio de las Neurociencias, pero se puede afirmar que los trabajos de muchos científicos a finales del siglo XIX e inicios del XX permitieron el auge de las mismas (como Santiago Ramón y Cajal y Camilo Golgi, quienes describieron la estructura histológica del sistema nervioso central). No se puede decir que un descubrimiento o evento científico haya sido el más importante en este sentido, y esto dependerá, por mucho, del grupo de profesionales que esté deliberando la cuestión. De acuerdo con Cowan *et al* (2000), para los fisiólogos celulares el hecho que marca el inicio de las Neurociencias son las publicaciones de Cole y Curtis (1939), y de Hodgkin y Huxley (1939), sobre las bases iónicas del impulso nervioso; así como las de Fatt y Katz (1952) sobre este mismo fenómeno, pero descrito en la unión neuromuscular. Un año más tarde, Eccles (1953) logra recoger muchos de estos descubrimientos en su obra *Bases Neurofisiológicas de la Mente*. Casi tres décadas más tarde (1978), se publica el primer volumen de *Annual Review of Neuroscience*. En la actualidad hay cada vez más intentos de ligar el abordaje clínico del paciente psiquiátrico, con elementos de investigación básica (lo que los angloparlantes denominan “Translational Research”). El DSM-V es muestra del deseo de no desarticular la Psiquiatría del resto de la Medicina (Kupfer, Kuhl, & Wulsin, 2013).

Como parte de la especialización médica, ha surgido la Neuropsiquiatría, una rama de la Psiquiatría que pretende armonizar lo que el mismo Sigmund Freud quiso: Neurología y Psiquiatría, cerebro y mente. No existe una sin la otra. Son

interdependientes. De modo que hoy en día se habla de enfermedades neuropsiquiátricas, cuyo estudio se desarrolla en dos direcciones: el intento de explicar las patologías psiquiátricas a partir de los cambios que ocurren en la arquitectura cerebral (Taber, Hurley, & Yudofsky, 2010); y la descripción de patologías no psiquiátricas que muestran manifestaciones psiquiátricas.

En el primer bloque, se tienen, por ejemplo, enfermedades como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno afectivo bipolar, que comparten manifestaciones psicóticas. Aunque pertenecen a entidades nosológicas separadas (al menos, al día de hoy así se mantienen en las clasificaciones de enfermedades), su similitud en algunos aspectos es innegable. Esto ha empujado a muchos a pensar en circuitos neuronales comunes afectados en todas ellas. No obstante, entre más se estudian, más complejas se vuelven. Si bien podría haber mecanismos subyacentes y regiones anatómicas similares compartidas por varias psicopatologías, los estudios demuestran que éstas son enfermedades poligénicas, de variadas expresiones fenotípicas, y que, por tanto, es difícil hablar de un solo agente causal, o un solo mecanismo fisiopatológico (Cowan, Harter, & Kandel, 2000). Esta variación clínica explicada por polimorfismos genéticos también se ha estudiado nivel nacional (Montero *et al*, 2002; Pacheco & Raventós, 2004; Contreras *et al*, 2008).

En la otra cara de la moneda, se tienen las condiciones no psiquiátricas que cursan con sintomatología psiquiátrica. Existe este fenómeno en múltiples especialidades médicas, y se presenta de dos maneras:

1. Los pacientes exhiben alteraciones (como desbalances hidroelectrolíticos, anemia, fiebre, pérdida de peso, deficiencias vitamínicas) que se acompañan de síntomas “neuropsiquiátricos” (como cefaleas, confusión, mareos, alteraciones de memoria).
2. Las enfermedades no psiquiátricas pueden conducir a alteraciones centrales (entiéndase: en sistema nervioso central) que causan o empeoran patología psiquiátrica (basta pensar en un síndrome paraneoplásico, en un síndrome confusional agudo, o en un síndrome demencial por neurosífilis).

Un campo en el que esto es marcadamente evidente es la Neurología. Hay tumores cerebrales que provocan alteraciones en la personalidad; enfermedades desmielinizantes que presentan psicosis; manifestaciones catatónicas en encefalitis; síntomas depresivos en hemorragia intracerebral; descripciones de síndrome de Othello en pacientes con hidrocefalia a tensión normal; cuadros psiquiátricos polimorfos (con síntomas afectivos, cognitivos y psicóticos) en enfermedades por anticuerpos contra receptores neuronales (Castro & Billick, 2013).

El presente trabajo pretende revisar las manifestaciones psiquiátricas que orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune en una paciente del HNP de Costa Rica, en el año 2013.

# ANTECEDENTES

## 1. Antecedentes Internacionales

La patología sobre la que versa este trabajo no es la única encefalitis originada por anticuerpos contra receptores neuronales. Existen encefalitis por anticuerpos contra otros receptores glutamatérgicos (como los AMPA), o contra receptores de otros ligandos (como GABA). Como muchos de estos receptores se encuentran en estructuras del sistema límbico (amígdala, hipocampo, corteza cerebral prefrontal y temporal), los cuadros clínicos relacionados (caracterizados por trastornos conductuales, pérdida de memoria, psicosis) fueron llamados por algún tiempo “encefalitis límbicas” (Santiesteban & Merayo, 2011), pero un término más amplio y adecuado es “encefalitis autoinmunes”. Existen semejanzas entre ellas, como por ejemplo, la presentación comórbida de algún tipo de tumor; pero las diferencias estructurales (tipo de receptor, área anatómica), también tienen traducción clínica. Así, dentro de ellas se puede mencionar:

- *Encefalitis anti receptor AMPA*: más común en mujeres que en hombres; hasta 70% de los pacientes presentan un tumor (pulmón, mama, o timo). Cuadro clínico similar al de anti-NMDAR, con confusión, desorientación y alteración de memoria, además de posibles convulsiones.

- *Encefalitis anti receptor GABA*: descrita en presencia de anticuerpos contra el receptor GABA<sub>B</sub>. Afecta por igual a hombres y a mujeres; cerca de la mitad de los pacientes presentan un tumor (pulmón). Hay alteración en memoria, conducta y cognición, tal como en otras encefalitis autoinmunes.
- *Encefalitis límbica anti-LGII*: ocurre por anticuerpos que actúan contra una proteína secretada por neuronas, la LGII. Las manifestaciones clínicas son parecidas a las anteriores, pero sólo 20% de los pacientes asocian un proceso neoplásico (timo o pulmón).
- *Encefalitis anti CASPR2*: previamente atribuida a anticuerpos contra canales de potasio voltaje dependientes. Además de las alteraciones cognitivas y sensorio-perceptivas, cursa con hiperexcitabilidad nerviosa periférica, por lo que un diagnóstico diferencial común es la enfermedad de neurona motora.

Respecto a la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR, específicamente, se ha descrito una evolución clínica en varias etapas (Iizuka *et al*, 2008). Para mayor detalle sobre este cuadro clínico, referirse al apartado “Resultados”, en la sección “Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA”.

## **2. Antecedentes Nacionales**

Existe un único estudio sobre encefalitis anti receptor NMDA en Costa Rica, publicado en la Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía hace un par de años (Gutiérrez & Barboza, 2013). En este se presenta un caso clínico de una niña de 9 años

de edad, llevada a la consulta de emergencias con historia de crisis convulsivas focales complejas con generalización secundaria. Asociaba alteraciones de la marcha, mutismo y trastornos del comportamiento, así como sueño irregular y agitación psicomotora. Se descartaron los trastornos infecciosos o metabólicos, y se documentó la presencia de anticuerpos contra el receptor NMDA, como parte de una encefalitis autoinmune no asociada a neoplasia.

### **3. Antecedentes Locales**

No existe ningún estudio realizado en el HNP acerca de encefalitis autoinmunes.

## JUSTIFICACIÓN

La Neuropsiquiatría incluye desde cuadros tan frecuentes como enfermedad de Alzheimer, epilepsia, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo; hasta patologías más debatidas, como autismo y enfermedad por priones. Para determinar si lo que se ve en el paciente psiquiátrico proviene de alteración neurológica estructural (y no de enfermedad psiquiátrica primaria), el psiquiatra tiene a su disposición hoy en día distintas herramientas: abundantes publicaciones acerca del cerebro y su desempeño, que han permitido establecer la anatomía funcional; estudios de neuroimagen, que en varios casos (como en catatonía, brotes psicóticos agudos, deterioro cognitivo; sólo por mencionar unos pocos) no son sólo una herramienta diagnóstica alternativa, sino que su uso es mandatorio (Taber, Hurley, & Yudofsky, 2010); pruebas de inmunohistoquímica; baterías de pruebas psicodiagnósticas. La tendencia actual es tratar de incluir biomarcadores o estudios de imagen como parte de la evaluación y el monitoreo rutinarios de los pacientes.

En esta labor diagnóstica del psiquiatra, existen dos escenarios especialmente desafiantes: las patologías poco frecuentes (ya porque su incidencia es realmente baja, ya porque son subdiagnosticadas), y los cuadros clínicos polisintomáticos, raros, aparatosos.

Habría que mencionar un tercer escenario, y es cuando las dos situaciones previas se presentan juntas. Tal es el caso, precisamente de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA.

Sea cual sea la circunstancia, el reto se resuelve utilizando sistemáticamente todo el dispositivo diagnóstico. El problema surge, sin duda, cuando no se sospecha la posibilidad de un diagnóstico particular. En este caso, ni todos los instrumentos diagnósticos modernos juntos podrán llevar a determinar la enfermedad. Y el riesgo de un mal diagnóstico es, por supuesto, un mal tratamiento. Conocer estas posibilidades, permite orientar el abordaje del paciente, y prevenir eventuales complicaciones de su patología.

Por otro lado, mientras se logra dilucidar el diagnóstico definitivo, el psiquiatra no puede sino tratar síntomas. No obstante, el hecho de desconocer el origen de la enfermedad en un momento dado, no es excusa para aplicar erróneamente los conceptos básicos y/o los consensos de manejo. Así por ejemplo, un cuadro psicótico extravagante, que no responde a dosis intermedias de neurolépticos por algunos días, no da licencia para hacer cambio de tratamiento argumentando resistencia o refractariedad al mismo.

Esta investigación constituye, en primera instancia, un esfuerzo por visibilizar una patología como la encefalitis anti NMDAR en Costa Rica y, en segundo lugar, una crítica al mal uso del concepto de “psicosis refractaria”.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés en este tema de investigación surgió a raíz del caso de una paciente con un cuadro clínico polimorfo, en el que no sólo había síntomas que no calzaban dentro de los síndromes psiquiátricos más frecuentes; sino que, además, contaba con una característica particularmente retadora: psicosis que no respondía a los tratamientos instaurados.

La interrogante a estudiar es: **¿Qué características clínicas orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune en una paciente del HNP en el año 2013?**

De acuerdo a la estrategia “*PICO*” para la pregunta de investigación, se tiene:

- **Población:** Se trata de un reporte de caso, así que la población la constituye una única paciente, cuyo diagnóstico final fue enfermedad por anticuerpos anti-NMDAR.
- **Intervención:** Revisión de expediente clínico y búsqueda bibliográfica.
- **Control:** Es un estudio descriptivo, no comparativo.
- **Resultados Obtenidos:** Ver apartado correspondiente.

## **Objetivo general**

Identificar las características clínicas que orientaron la sospecha de encefalitis autoinmune en una paciente del HNP, en el año 2013.

## **Objetivos específicos**

1. Compilar la información acerca de una paciente con diagnóstico de enfermedad por anticuerpos anti-NMDAR, del HNP en el año 2013, y resumirla como un reporte de caso.
2. Distinguir las características clínicas en la psicosis de dicha paciente.
3. Establecer si hubo criterios de refractariedad en el cuadro psicótico de dicha paciente.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo, no intervencionista, estructurado en dos partes:

1. Un reporte de caso. Para esto se hizo revisión del expediente clínico de la paciente en cuestión, además de contactar a algunos de los médicos involucrados con la evolución posterior de la paciente (una vez egresada del HNP).
2. Una búsqueda sistemática de la bibliografía acerca de la patología que presentaba la paciente.

### Criterios de búsqueda

Se buscaron los artículos publicados en la base de datos de PubMed que respondían a la entrada “anti AND NMDA AND receptor AND encephalitis”, y se encontraron 490 artículos; de los cuales se excluyeron aquellos publicados antes de 2007 (año en que se asoció un tipo de encefalitis a la existencia de anticuerpos contra el receptor NMDA).

La última búsqueda de artículos se hizo el 05 de enero de 2015.

# RESULTADOS

## 1. Reporte de caso <sup>1</sup>

### 1.1. Ficha de identificación.

Femenina de 16 años, nicaragüense, radicada en Costa Rica, vecina de Heredia (Puerto Viejo de Sarapiquí), soltera, sin hijos. Convive con madre y tres de sus hermanos. Escolaridad secundaria incompleta (novenio año). Mala situación socioeconómica (un hermano de la paciente trabaja en las bananeras, y es el único ingreso económico del grupo familiar).

### 1.2. Antecedentes heredo familiares.

Por línea **materna**: prima “*con nervios y lloraba por todo*” (diagnóstico desconocido); prima segunda fallecida por cáncer de útero; y tío con “*tumor en cerebello*”.

Por línea **paterna**: etilismo en abuelo, tío y padre. Niegan otros antecedentes heredofamiliares (psiquiátricos y no psiquiátricos).

---

<sup>1</sup> Se escriben en cursiva las citas textuales del expediente médico.

### 1.3. Antecedentes prenatales y desarrollo psicomotriz.

Producto de embarazo planeado y deseado, no complicado, con control prenatal en Nicaragua. Recién nacida de término, parto extrahospitalario, asistido por partera, no complicado. Peso y talla “normales” (no se cuenta con los datos exactos). Lactancia materna hasta los dos años; ablactación a los 3 meses. Se sentó a los 3 meses. Gateó a los 5-6 meses. Caminó y habló a los 8 meses de edad. Dejó de usar pañales al año de edad. Sin reporte de patologías o internamientos hospitalarios durante la infancia.

### 1.4. Otros antecedentes.

- Personales no patológicos: Niegan: etilismo, tabaquismo, drogas ilícitas, alergias, transfusiones sanguíneas.
- Personales patológicos: Paciente conocida sana. Sin antecedentes personales patológicos conocidos.
- Gineco-obstétricos: Se desconoce edad de la menarca. Nuligesta. Sin patología ginecológica conocida.
- Quirúrgicos y traumáticos: Sin antecedentes de intervenciones quirúrgicas, trauma craneoencefálico u otros traumas.

### **1.5. Historia personal.**

Madre nicaragüense, radicada en Costa Rica desde 1998, con escolaridad primaria completa, laboraba en bananeras. Padre nicaragüense, no escolarizado, reside en Nicaragua y trabajaba picando madera.

A raíz de situación de violencia doméstica (padre agredía físicamente a la madre, en ocasiones con objetos como mecates; le ofendía y le fue infiel con dos mujeres), se separaron cuando la paciente tenía 8 años de edad.

La paciente es la tercera de cinco hermanos, todos concebidos por la misma pareja: femenina de 25 años (escolaridad secundaria incompleta, en unión libre, madre de un niño, única que vive fuera del núcleo familiar), masculino de 23 años (trabaja en las bananeras), femenina de 14 años (estudiante de secundaria) y masculino de 7 años (estudiante de primaria).

A sus 2 años de edad se vinieron a vivir a Costa Rica, donde estuvieron hasta el inicio de etapa preescolar. Entonces el padre de la chica decidió vender la casa, y eso motivó que regresaran a Nicaragua. En la transición de kínder a primer grado de escuela la paciente tuvo algunos problemas: aunque socializaba bien con niños coetáneos de ambos géneros, no había problemas de conducta, y no hubo rechazo o maltrato; en lo académico presentó dificultad para aprenderse las letras y se distraía. Más adelante superó estos problemas, pero en tercer grado se presentó una nueva situación: sus padres

se separaron; se avecinaban problemas económicos, y ella no pudo ser matriculada ese año, y es cuando –en procura de mejores oportunidades laborales- se vinieron nuevamente a Costa Rica. Desde entonces residen aquí. La niña tomó con seriedad (“*casi indiferencia*”) la separación de sus padres.

La chica asiste puntualmente a su colegio (técnico-agropecuario, crianza de cerdos y ovejas). Es responsable, tanto académicamente, como con las labores que se le asignan en el hogar. En cuanto a relaciones de noviazgo, poco antes del internamiento la paciente preguntó a su madre si tenía permiso para ello, y le dio a entender que le llamaba la atención una persona. Su madre le dijo “*¿Quiere estudiar o ser ama de casa?*”, a lo que ella respondió que “*estudiar*”. No se sabe más sobre este tema en la vida de la joven.

Sobre religión, la familia ha sido tradicionalmente cristiana evangélica. A los 14 años, la muchacha pidió autorización a su madre para congregarse con los testigos de Jehová. Como su madre le recordara que ellos no celebran algunas fechas, y la joven deseaba una fiesta de 15 años; concluyó que “*ya después de la fiesta me hago testigo de Jehová*” (no obstante, no concretó ese proyecto).

En relación a violencia intrafamiliar, se reporta que la chica fue testigo de las agresiones del padre hacia la madre; pero se niega que ella haya sido víctima directa de la misma. Niegan historia de abuso sexual (este tema se abordó ampliamente durante el

internamiento; con la sospecha de que se tratara de un cuadro conversivo, como víctima de agresión sexual. Ninguna de las entrevistas logra evidenciar esta sospecha).

**Funcionamiento basal** (descrito por la madre): joven respetuosa, tranquila, estudiosa, “*casera*”, callada, con proyecto de estudiar Informática. Buena relación con madre y hermanos. Un poco reservada, no especialmente abierta o expresiva.

Finalmente, vale la pena mencionar que la paciente no tenía seguro médico, lo cual era considerado por la madre como una dificultad para el acceso a los servicios de salud.

#### **1.6. Motivo de consulta.**

Cuadro de instauración aguda, de diez días de evolución, caracterizado por insomnio, discurso errático, agitación psicomotriz y alucinaciones visuales.

#### **1.7. Padecimiento actual.**

Previo buen estado general, sin antecedentes psiquiátricos conocidos y sin detonantes reconocibles, la chica presentó en horas de la mañana episodio de inicio abrupto caracterizado por: “*visión oscura, sensación de miedo, gritando llamando a su mamá y luego se desmaya, cae al piso, su madre la encuentra con una respiración*”

*forzada, con hiperextensión de extremidades y el cuello, rigidez, tremor y micción, además con un golpe en la región occipital, con una duración del cuadro de 10 minutos, luego se recupera y pregunta a su madre qué le sucedió... ”.* Fue llevada por su madre al servicio de urgencias en clínica periférica, donde la vieron triste, deprimida, le aplicaron un relajante muscular y la egresaron con acetaminofén por la cefalea. Se considerará este como el **día 1** del padecimiento actual.

Se fue a su casa, donde cursó sin cambio conductual por una semana, luego de lo cual se le vio insomne, temerosa, con pesadillas (en las que su madre fallecía, o su hermana se cortaba un dedo), con agitación psicomotriz episódica, y solicitaba dormir con su madre. Transcurrieron tres días así, hasta que decidieron consultar nuevamente en clínica periférica; y es esta la primera vez que se refirió a Urgencias Psiquiátricas (**día 10**), con nota de envío que indica *“varios días de evolución de nerviosismo, insomnio, anorexia, lipotimias, trastornos conductuales, descoordinación de ideas, agresividad y sensación de no pertenencia a su cuerpo”*. Se consigna presión arterial en 100/80mmHg y glicemia en 133mg/dl. Al ser entrevistada, la madre describió que el cuadro había iniciado días atrás con lo que podría haber correspondido a una crisis convulsiva (se anota: *“Cayó inconsciente, se puso rígida y miccionó”*). En esta primera valoración su estado mental se describió suspicaz, con afecto inapropiado y, aunque no afloraban delirios, se agrega que impresionaba alucinada. Fue contrarreferida, con el fin de completar estudios que ayudaran al diagnóstico diferencial.

Algunos eventos desafortunados contribuyeron para que pasaran varios días hasta que la chica fuera valorada nuevamente en Urgencias Psiquiátricas, a saber: cuando se refirió de regreso para completar estudios, la madre se aburría de esperar que le hicieran la TAC de cerebro, por lo que se fue del hospital. Cuatro días después, en vista de que continuaba con síntomas, la paciente fue llevada a una clínica privada (**día 14**), de donde la enviaron a un hospital general; de allí, a su vez, por razones administrativas la enviaron a otro hospital general. En este último, finalmente le realizaron exámenes de laboratorio y una TAC de cerebro, reportados como normales. Es el día siguiente (**día 15**) que la paciente se vuelve a trasladar al HNP, para cuando ya han pasado dos semanas desde que iniciaron los síntomas.

El cuadro clínico durante su estancia en el HNP mostró un predominio de conductas desorganizadas (consignadas en el expediente clínico como: “...*continúa con episodios de agitación psicomotriz, con mirada perdida, no se comunica, no responde preguntas, no sigue con su mirada al explorador, no acepta dieta ni el tratamiento, se le mantiene con SNG, con sujeciones en extremidades, con escasos períodos de lucidez (en darle respuestas con un sí o no a su madre y preguntar por sus hermanos). En el tiempo que pasó en Unidad de Cuidados Intensivos pasaba insomne, temerosa, inquieta, se anota por enfermería lo que le han escuchado decir: ‘Dios va a venir, todo va a ser paz, todo va a ser un paraíso, alegría y felicidad’, ‘Por siempre y para siempre Dios’*”). La desorganización conductual avanzó a eventos como mordeduras que la misma paciente se produjo (por ejemplo, en el labio inferior, o en el dedo índice de una mano, incluso hasta arrancarse la uña). Para este momento (**día 17**) asoció contracciones de comisura

labial izquierda, rigidez articular, signo de Meyerson positivo, fiebre (38°C), CPK aumentada. Se sospechó un síndrome neuroléptico maligno, se suspendió el haloperidol, se indicó biperideno, y se agregaron benzodiacepinas. La aparente impregnación maligna con neurolépticos se descartó, y tras puntuación global en escala de PANSS de 130 puntos, se prescribe risperidona. Frecuentemente pasaba con sujeciones mecánicas en extremidades y/o con sonda nasogástrica.

El **día 37** se hizo una junta médica colegiada para discutir el caso. Se recomendó ajustar el tratamiento vigente para ese momento (suspender hidroxicina; disminuir progresivamente lorazepam y risperidona, hasta suspender), y se coordinó la realización de una resonancia magnética nuclear de encéfalo. El informe de este estudio reza: *“Lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR, de ambos lóbulos frontales, región insular derecha y hemisferio cerebeloso derecho que debe evaluarse en el contexto clínico. Una posibilidad es la de trastornos de la sustancia blanca y de la mielinización”*. Se decidió postular el diagnóstico de esclerosis múltiple, indicar el manejo con esteroides y referir a hospital general para manejo y control.

Los siguientes cuadros muestran el tratamiento farmacológico, así como los hallazgos de laboratorio y gabinete que la paciente recibió durante su estancia en el hospital:

**Cuadro 1. Fármacos prescritos a lo largo del internamiento.**

Haloperidol (gotas) 3mg hs VO.
Risperidona 2mg hs VO.
Biperideno 2mg am y md VO.
Prometazina o clorpromazina IM, en varias ocasiones.
Difenhidramina 100mg hs VO.
Hidroxicina (jarabe) en ocasiones aisladas.
Lorazepam 2mg tid VO.
Clonazepam (gotas) 2mg tid VO.
Midazolam IV (como sedación cuando la paciente debía ir a algún procedimiento médico).
Hidrato de cloral 500mg cada 1-2 horas, máximo 2g (como sedación previa a RMN).
Cefalexina 500mg qid VO por 7 días.
Nistatina 3gtt cada 4 horas por 7 días.
Cefotaxime 2g tid IV por 7 días.
Hidróxido de magnesio 1oz tid VO.
Heparina 5000 unidades cada 12 horas SC.
Metilprednisolona 500mg/día/5 días IV.

Fuente: expediente de salud HNP-CCSS de la paciente.

**Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio y gabinete a lo largo del internamiento.**

EXAMEN	HALLAZGOS DE RELEVANCIA
Hemogramas	Anemia microcítica; leucocitosis: 15.650 leucocitos, con 75% de segmentados.
Bioquímica sanguínea	CPK aumentada (3844U/l), AST: 86, ALT: 59, Factor reumatoide: negativo, PCR (+), Anticuerpos (ANA, C3, C4, ANCAc, ANCAp, anticardiolipina, hepatitis y SIDA): negativos. Función renal, función tiroidea, perfil lipídico, proteínas totales y fraccionadas, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, Mg), cobre sérico y ceruplasmina: dentro de límites normales.
Hemocultivo	Negativo a las 24 y 48 horas, y a los 5 días.
Aspirado nasofaríngeo.	Normal.
Orina de 24 horas	Microproteinuria
Urocultivo	Positivo por <i>E. coli</i>
Punción lumbar	Líquido cefalorraquídeo transparente, no se observan: levaduras, coágulos, ni microorganismos Gram-negativos. Celularidad: 2 eritrocitos/ $\mu$ l y <1 leucocito/ $\mu$ l. Glucorraquia: 83mg/dl. Proteinorraquia: 37mg/dl (globulinas: negativo). Cultivos negativos (a las 24 y 48 horas), VDRL negativo.
Ultrasonido de abdomen	Normal (con “ <i>mínimo derrame pleural derecho</i> ”).
Electrocardiograma	Ritmo sinusal, sin datos de isquemia.
Electroencefalograma	Normal (en vigilia)
Electromiografía (con velocidad conducción nerviosa)	“ <i>Compatible con posible relación lesión de raíz L5</i> ”.
TAC de cerebro	Sin medio de contraste: “ <i>normal</i> ”. Con medio de contraste: “ <i>discreta atrofia subcortical</i> ”.
RMN de encéfalo	“ <i>Lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR, de ambos lóbulos frontales, región insular derecha y hemisferio cerebeloso derecho que debe evaluarse en el contexto clínico. Una posibilidad es la de trastornos de la sustancia blanca y de la mielinización</i> ”.

Fuente: expediente de salud HNP-CCSS de la paciente.

Durante la evolución intrahospitalaria, los **diagnósticos probables** que se postularon en el expediente clínico fueron:

- Trastorno psicótico agudo.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Observación por trastorno psicótico vs Infección del sistema nervioso central.
- Leucoencefalopatía metacromática juvenil.
- Síndrome de estrés post trauma.
- Esclerosis múltiple.

Cabe añadir que el abordaje integral del caso también contó con la intervención de otras disciplinas, como Fisioterapia y Trabajo Social.

Se dio salida a la paciente el **día 47**, y se refirió al Hospital México con los **diagnósticos de egreso**: Esclerosis Múltiple, Trastorno Mental y del Comportamiento, Infección del Tracto Urinario. Desde allí enviaron muestras de suero y LCR de la paciente al Departamento de Neurología del Hospital Clínic (Barcelona, Hospital Universitario), y en su Centro de Neuroinmunología y Trastornos Paraneoplásicos estudiaron dichas muestras por inmunohistoquímica sobre cerebro de rata y sobre células HEK transfectadas con las subunidades GluN1 y GluN2. Resultado: muestras positivas por anticuerpos anti NMDAR.

## 2. Revisión de la bibliografía

### 2.1. Encefalitis por anticuerpos anti-receptor NMDA.

#### 2.1.1. Receptor NMDA.

El receptor NMDA (en adelante “NMDAR”) es un receptor ionotrópico de glutamato, compuesto por las siguientes subunidades (Benarroch, 2011):

- **GluN1** (antes llamadas NR1), de las cuales se sabe que existen ocho isoformas. Son sitios de unión de glicina.
- **GluN2** (antes llamadas NR2), de las que se conocen cuatro isoformas (de la GluN2<sub>A</sub> a la GluN2<sub>D</sub>). Son sitios de unión de glutamato.
- **GluN3** (antes llamadas NR3), de las que se conocen dos isoformas (GluN3<sub>A</sub> y GluN3<sub>B</sub>). Pueden formar un complejo con GluN1 y crear un receptor sensible a glicina, que no requiere glutamato para funcionar.

Cada subunidad consiste en:

- Un dominio extracelular amino terminal. Contiene sitios de control alostérico (hidrogeniones y poliaminas para GluN1, zinc para GluN2).
- Tres dominios transmembrana (M1, M3 y M4).

- Un asa (dominio M2) que contribuye (junto con los M2 de las otras subunidades) a formar el poro o canal iónico. Contiene un residuo de asparagina que es crítico para el filtro de selectividad.
- Un dominio intracelular carboxilo terminal. Contiene sitios de fosforilación, útiles en la transducción.

El receptor como tal es un complejo heteromérico formado por la combinación de dos subunidades GluN1 con otras dos subunidades (que pueden ser GluN2 o GluN3). De allí la gran heterogeneidad en las propiedades biofísicas y farmacológicas de los NMDARs (los cuales tendrán, además, diferente distribución en el cerebro humano, y diferente expresión según etapas evolutivas).

Como se señaló, es un receptor ionotrópico. Se trata de un canal catiónico que permite el paso de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Durante el potencial de reposo de la neurona, la presencia de magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ) extracelular bloquea el paso de otros iones por el poro. Se activa (abre) con la unión de dos ligandos: dos moléculas de glutamato a GluN2 y dos moléculas de glicina a GluN1; además de que el estado de despolarización elimina, aunque sea por breves instantes, el bloqueo por magnesio.

Los NMDARs son esenciales en la regulación de la sinaptogénesis y en la remodelación sináptica. Su activación excesiva se relaciona con estados de excitotoxicidad.

Como afirma Benarroch (2011): “*La existencia de un síndrome característico que resulta de los anticuerpos contra los receptores NMDA enfatiza el rol crítico de estos receptores en la cognición, y en el control conductual, motor, respiratorio y autonómico*”.

### **2.1.2. Definición.**

La encefalitis por anticuerpos anti NMDA pertenece a un grupo amplio de enfermedades que inicialmente se llamaban “encefalitis límbicas<sup>2</sup>”, y se definían por las características que Corsellis *et al* (1968) habían descrito para un grupo específico de pacientes: inicio subagudo de amnesia episódica, confusión y agitación. Se sabía que compartían, al menos, tres características (Wandinger, Saschenbrecker, Stoecker, & Dalmau, 2011):

1. Un proceso inflamatorio que afectaba, predominantemente, lóbulos temporales mediales (hipocampo, amígdala) y corteza cerebral orbitofrontal.
2. La ausencia de un agente patógeno viral identificable.
3. La progresión rápida en déficit de memoria, trastornos psiquiátricos y crisis convulsivas.

Además, clásicamente se consideraba que eran eventos paraneoplásicos.

---

<sup>2</sup> Aunque en 1960 se había descrito un cuadro de encefalitis subaguda, como manifestación de alteración en sistema límbico (Brierley, Corsellis, Hierons, & Nevin, 1960), es en 1968 que se propone el nombre “encefalitis límbica”, y originalmente designaba una entidad propia, no a un grupo de enfermedades (Corsellis, J, Goldberg, & Norton, 1968) .

Pronto varios investigadores dirigieron su mirada a este tema, y empezaron a salir publicaciones de cuadros clínicos como variantes de encefalitis límbicas (Vincent *et al*, 2004; Malter *et al*, 2010).

Conforme los avances tecnológicos han permitido conocer más acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estas enfermedades, la nomenclatura ha ido variando, el título de “encefalitis límbicas” está siendo desplazado, y hoy estos síndromes son englobados bajo el concepto general de “**encefalitis autoinmunes**”. Santiesteban & Merayo (2011) se han referido a ellas como *“un grupo de encefalitis que se producen con o sin la asociación de cáncer, responden a la inmunoterapia y van desde la disfunción límbica hasta una encefalopatía multifocal o difusa. En contraste con la clásica encefalitis paraneoplásica en la que los antígenos diana son intracelulares y parecen estar mediados por mecanismos citotóxicos de las células T, este nuevo grupo de trastornos se asocia con autoantígenos que se encuentran en la superficie de la celular o en la porción sináptica y parecen estar directamente mediados por anticuerpos”*.

Se pueden agrupar de acuerdo a la localización en la neurona de los antígenos contra los que se dirigen los autoanticuerpos.

**Cuadro 3. Tipos de encefalitis autoinmunes, según localización de los antígenos.**

	<b>Antígenos intracelulares</b>	<b>Antígenos de membrana</b>
<b>Cuadro clínico.</b>	Se parecen más a la “encefalitis límbica” original (Corsellis <i>et al</i> , 1968). Usualmente monofásico y progresivo, con pobre respuesta.	Niños o adultos con psicosis, disquinesias. Buena respuesta al tratamiento.
<b>Asociación con tumor.</b>	Clásicamente presente.	Presente o ausente.
<b>Mecanismo fisiopatológico.</b>	Degeneración neuronal irreversible mediada por células T.	Directamente asociado a los anticuerpos.
<b>Características de los antígenos.</b>	Llamados antígenos “onconeuronales” o “paraneoplásicos”, por su relación con un tumor. No tienen función sináptica conocida*.	Proteínas con funciones cruciales en transmisión sináptica, plasticidad neuronal, excitabilidad nerviosa.
<b>Ejemplos de antígenos.</b>	Proteínas Hu, Ma1, Ma2, Yu, Ri.	NMDA, AMPA, GABA, CASPR2, LGI1, canales de potasio y calcio voltaje dependientes.
<b>Ejemplos de síndromes asociados.</b>	Neuropatías, cerebelitis, degeneración cerebelar, encefalitis.	Son los “NSAS” (como: encefalitis por anticuerpos anti NMDA, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Ofelia, síndrome de Morvan; y otras encefalitis, cerebelitis y neuropatías). También llamados “ASPES”.

**Fuente:** (Lancaster & Dalmau, 2012); (Peery *et al*, 2012); (Ramanathan *et al*, 2014); (Wandinger *et al*, 2011).

\* Hay excepciones: proteínas GAD65 y anfifisina, que son intracelulares y tienen actividad sináptica conocida.

En relación con el foco de atención del presente trabajo, si bien ya en 2005 existía mención del cuadro clínico (Vitaliani, y otros, 2005), la encefalitis anti receptor N-metil-D-aspartato (como la llamó Josep Dalmau por primera vez, hace apenas ocho años) fue descrita originalmente como un evento paraneoplásico, asociado a teratoma de ovario (Dalmau J, 2007). El mismo Dalmau, un año más tarde, publicó una serie de 100

casos de pacientes de la Universidad de Pensilvania en estudio por enfermedad autoinmune, y dijo que se trataba de “*una nueva categoría de trastorno, que es a menudo paraneoplásico, tratable, y se puede diagnosticar serológicamente*” (Dalmau, y otros, 2008).

### ***2.1.3. Epidemiología.***

En términos generales, la incidencia a nivel mundial las enfermedades autoinmunes ronda 5-7%. Por otro lado, se sabe que 2-3% de la población general muestra anticuerpos reactivos en cerebro, aunque éstos no siempre se relacionen con patología cerebral (Diamond, Honig, Mader, Brimberg, & Volpe, 2013).

La incidencia exacta de esta enfermedad se desconoce, pero en vista de que cada vez hay más reportes de casos, podría ser más frecuente de lo que se piensa. Las publicaciones apuntan a que se trate de una de las encefalitis autoinmunes más frecuentes.

Muchos de los pacientes con diagnósticos psiquiátricos no tienen sino una encefalitis por anticuerpos anti NMDA, sólo que la presentación clínica inicial no permite pensar tan fácilmente en este diagnóstico (Marques *et al*, 2014; Steiner *et al*, 2013; Choe *et al*, 2013; Kuo *et al*, 2012). Es una patología descrita, comúnmente, en personas jóvenes; con reportes de edad promedio de aparición a los 25 años (Iizuka *et al*, 2008); número que varía según la fuente consultada.

#### **2.1.4. Etiología.**

Aunque no se conoce un agente etiológico concreto, hay algunas condiciones que se han asociado con la aparición de la enfermedad. Se podrían mencionar, entonces, como factores de riesgo (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011):

- Sexo femenino. Cerca del 80% de los casos se han descrito en pacientes femeninas.
- Presencia concomitante de un tumor (generalmente un teratoma ovárico). Se ha observado que entre más joven el/la paciente, menos comorbilidad con patología tumoral (raro en menores de 18 años); y que mujeres de raza negra tienden más a presentar un teratoma. Como indican Dalmau et al (2011): *“Sobre la base de estos datos, la primera preocupación en pacientes femeninas debería ser la búsqueda de un teratoma ovárico”*.
- Se ha planteado también autoinmunidad asociada en algunas patologías de la colágena (Levite, 2014 ).

#### **2.1.5. Fisiopatología.**

Aunque los anticuerpos hallados en las biopsias y autopsias de estos pacientes son del tipo IgG1 e IgG3 (capaces de activar el sistema de complemento), y se han encontrado depósitos de complemento en los tumores comórbidos, no se han hallado en cerebro. Esto descarta un mecanismo autoinmune mediado por complemento. Por otro

lado, la escasez de infiltrados de linfocitos T, coloca a la inmunidad mediada por estas células como un mecanismo poco probable. Entonces, ¿cuál es el mecanismo propuesto para esta patología? Esta respuesta se aclara cuando se repasa la definición de “enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos”, que de acuerdo a Peery *et al* (2012) debe cumplir estos enunciados:

1. Los anticuerpos específicos de la enfermedad son hallados en la mayoría de pacientes.
2. Los autoanticuerpos se unen al antígeno blanco extracelular y alteran su función.
3. La desaparición de los anticuerpos conduce a la reversibilidad de la enfermedad.
4. La inmunización de ratones con los anticuerpos del paciente reproduce en estos la enfermedad.

La encefalitis por anticuerpos anti NMDA cumple con los primeros tres criterios. Las concentraciones de anticuerpos anti NMDA en suero y en LCR correlacionan directamente con la severidad del cuadro clínico: a mayor concentración, mayor intensidad de la sintomatología, la cual revierte conforme disminuyen los títulos de anticuerpos (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011).

Una vez establecido que esta es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos, la pregunta siguiente es: ¿cómo se inicia esta respuesta autoinmune? O, en otras palabras: ¿contra qué se dirigen, originalmente, los anticuerpos que luego harán

reacción cruzada contra los NMDARs? Hay, al menos, tres posibles explicaciones (Peery *et al*, 2012):

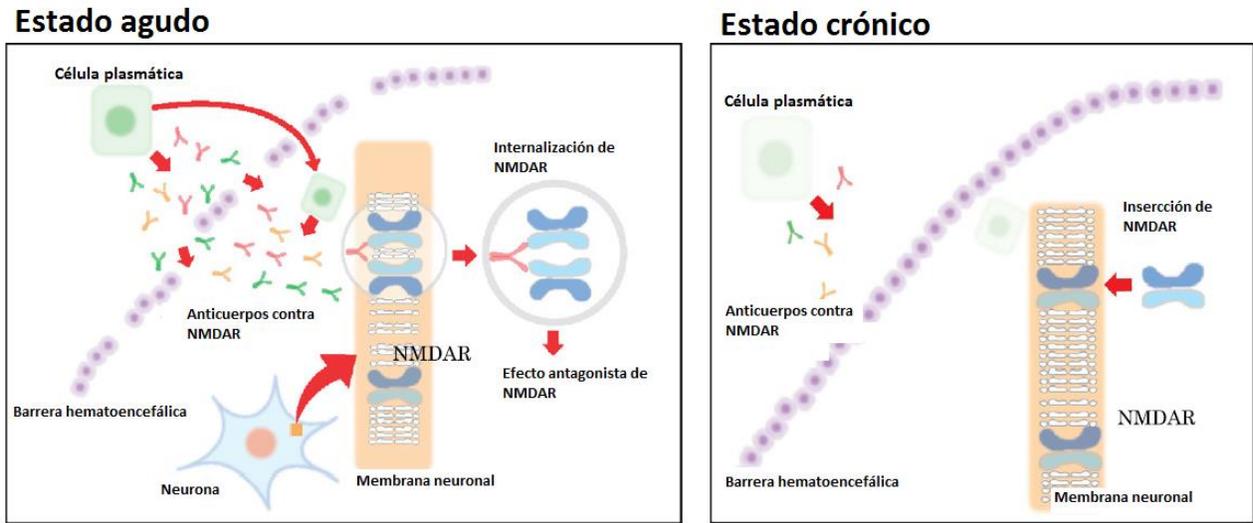
1. La primera es la **inmunidad paraneoplásica**, y sólo explicaría los casos en los que hay un tumor asociado. En estos, es posible que ocurra lo siguiente: un agente patógeno (virus o bacteria) interactúa con el tumor, infectan las células tumorales (se han detectado anticuerpos contra varios agentes patógenos en el suero de pacientes con encefalitis anti NMDA). Esto activa la inmunidad innata. Luego, la presentación de estos antígenos tumorales llevará a la formación de linfocitos B autorreactivos. Finalmente, la barrera hematoencefálica se volvería permeable a estas células autorreactivas, y así habría producción de autoanticuerpos en sistema nervioso central, que reconocerían a los NMDARs. Esta tesis situaría a la encefalitis por anticuerpos anti NMDA como un síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (“ASIA”, por sus siglas en Inglés).
2. La otra opción es el **mimetismo molecular** (tal y como sucede en la fiebre reumática). En esta tesis, el agente patógeno de la infección inicial no tiene relación con ningún tumor. Simplemente ocurre que los antígenos de dichos patógenos tienen similitud molecular con sitios de los NMDARs. Entonces, habrá una reacción cruzada, en la que los anticuerpos generados contra los patógenos iniciales, se dirigirán ahora contra los NMDARs. Dentro de los anticuerpos hallados en estos pacientes, se encuentran aquellos contra: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*,

*Bordetella parapertussis* y virus de Epstein–Barr (Miya, Takahashi, & Mori, 2014).

3. Por último, está la posibilidad de que los anticuerpos se hayan producido contra **NMDARs que existen fuera de sistema nervioso central** (se sabe que son expresados en la membrana de: células renales, células de glándulas paratiroides, osteoclastos y osteocitos, células beta del páncreas, miocitos cardíacos, células pulmonares, megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, y en plexo mientérico). En condiciones normales, los mecanismos de tolerancia inmunológica hacen que los anticuerpos existentes contra estos NMDARs no generen respuesta inmunológica. No obstante, si alguno de estos tejidos sufre alguna infección, las células presentadoras de antígenos presentarán entrarán en juego, y los mecanismos de tolerancia inmunológica ya no podrán detener la acción de los anticuerpos. Luego, la expansión clonal de estos anticuerpos permitirá su paso por la barrera hematoencefálica.

En todos estos posibles mecanismos, hay paso a través de la barrera hematoencefálica de los anticuerpos y/o de los linfocitos B que circulan en sangre. Otra posibilidad es que se generen localmente y, en este sentido, un posible sitio de producción de los anticuerpos es el espacio subaracnoideo, ya que hay presencia de ellos en espacio intratecal. (Miya, Takahashi, & Mori, 2014).

La pregunta que queda por responder es: ¿cómo afectan estos anticuerpos a los NMDARs? Se sabe que dichos anticuerpos causan una regulación hacia abajo (“*down regulation*”) en la expresión de NMDARs: hay internalización selectiva de aquellos marcados por los anticuerpos (figura 1).



**Figura 1. Modelos esquemáticos de los posibles mecanismos subyacentes al desarrollo de la encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDA.** En el estado agudo, los anticuerpos anti NMDA ingresan al LCR por la disrupción de la barrera hematoencefálica. También se sugiere la producción intratecal de éstos. Los anticuerpos anti NMDA inducen la internalización de los NMDAR. La disminución en la expresión de NMDAR en la superficie neuronal resulta en hipoactividad neuronal. En el estado crónico, luego de que la cantidad de anticuerpos anti NMDA producidos por las células plasmáticas disminuye y de que se repara la barrera hematoencefálica, la cantidad de anticuerpos anti NMDA en LCR disminuye. Los NMDAR son expresados nuevamente en la membrana neuronal, y la función neuronal se recupera. [Modificado y reproducido con permiso de Miya K. *et al.* Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev.* (2014) 36 (8): 645-652].

En otras palabras, se trata de un proceso selectivo y reversible de disminución en la densidad de NMDARs, mediado por anticuerpos anti NMDA, que se asocia directamente con los títulos séricos y en LCR de dichos anticuerpos. (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011). Muchos de los estudios concuerdan en que los anticuerpos se dirigen contra las subunidades GluN1, incluso se sabe que es en una pequeña región del dominio amino terminal de estas subunidades donde se unen los

anticuerpos (Gleichman, Spruce, Dalmau, Seeholzer, & Lynch, 2012). Esta depleción de NMDARs en las membranas neuronales es la que se asocia con la encefalitis anti NMDA. No se ha conocido que este proceso afecte la expresión de otros receptores glutamatérgicos u otras proteínas sinápticas (Hughes, y otros, 2010). No obstante, estudios *in vivo* sobre el efecto agudo de los anticuerpos (de pacientes con encefalitis anti NMDA) en el cerebro de ratas, evidencian un aumento en la concentración extracelular de glutamato. Esto sugiere que los anticuerpos (al bloquear o disminuir la expresión de los epítopes GluN1) llevan a un estado hiperglutamatérgico, y a un desequilibrio entre las vías NMDA y AMPA (Manto, Dalmau, Didelot, Rogemond, & Honnorat, 2010).

#### **2.1.6. Cuadro clínico.**

La enfermedad tiene una presentación con cinco fases, descritas por Iizuka *et al* (2008) y luego corroboradas por otros investigadores. Y aunque esta descripción se hizo sólo en cuatro pacientes, el estudio tiene la ventaja del seguimiento por 4-7 años. El mismo Joseph Dalmau (2011) se refiere a esta como “*la mejor historia natural que tenemos de esta enfermedad*”.

Las fases de la enfermedad son:

1. Fase **prodrómica**. Cuadro gripal inespecífico, con cefalea, astenia, adinamia, fiebre. Dura unos 5 días. Cerca de 70% de los pacientes presentan esta fase, que

también puede mostrar náuseas, vómitos, diarrea (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011).

2. Fase **psicótica**. Con manifestaciones en tres áreas, a saber:
  - a. Emocional (apatía, aplanamiento afectivo, depresión, sentimiento de soledad, miedo).
  - b. Cognitiva (sobre todo alteración de funciones ejecutivas).
  - c. Conductual (caracterizado por comportamientos bizarros, similares a esquizofrenia, como: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, sensación de despersonalización) . Duración de unas dos semanas.
  
3. Fase de **no-respuesta**. Se le podría llamar en castellano “fase negativista”. Incluye mutismo, aquinesia, actitud negativista, ausencia de movimientos extraoculares espontáneos o respuesta de cierre a estímulos amenazantes. Recuerda un cuadro catatónico. Podrían presentarse posturas distónicas, y ecolalia. Duración variable.
  
4. Fase **hiperquinética**: inicio marcado por disquinesias oro-linguales (chupeteos o movimientos masticatorios) y posturas disquinéticas atetoides de los dedos. Evoluciona a disquinesias oro-faciales y de extremidades inmanejables (muecas, desviación de la mirada, movimientos coreoatéticos de los brazos). Dichos movimientos no tienen un patrón definido. El otro aspecto importante de esta

etapa es la disfunción autonómica (labilidad en presión arterial sistémica, bradi/taquicardia, hipertermia, diaforesis). Posibles complicaciones en esta fase son: crisis convulsivas, y cuadros de hipoventilación (no relacionada a anestésicos aplicados) Duración variable, mayormente en relación a qué tan adecuado sea el tratamiento y a qué tan temprano sea el diagnóstico.

5. Fase de **recuperación gradual**: desaparición de la sintomatología, empezando por las disquinesias. Duración podría ir desde los 2 hasta los 14 meses.

Esta es la presentación clínica clásica, pero vale la pena resaltar que existen formas atenuadas de la enfermedad, donde hay síntomas predominantes (o aparentemente aislados) de orden psiquiátrico, convulsivo o distónico. Estas presentaciones monosintomáticas representan menos del 5% de los casos (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011).

La cuestión que resta por mencionar dentro del cuadro clínico es, sin duda, la del pronóstico. A este respecto, Dalmau *et al* (2011) señalan que durante la fase aguda podría requerir hasta 3-4 meses de hospitalización. Tres cuartas partes de los pacientes tendrán recuperación total; el resto tendrá secuelas o morirá. De acuerdo al seguimiento por 6 meses de sus pacientes diagnosticados y tratados, la mortalidad estimada fue del 4%, con un tiempo promedio entre el diagnóstico y el momento del deceso de 3,5 meses. Las causas de muerte abarcaron: sepsis, infarto de miocardio, distrés respiratorio agudo, estatus epiléptico refractario, entre otras.

### 2.1.7. Diagnóstico.

Entre las **características clínicas** que obligan a pensar en el diagnóstico se encuentran (Maneta & Garcia, 2014):

- Pródromo similar a un cuadro gripal.
- Instauración rápida de síntomas psicóticos.
- Instauración rápida de catatonía.
- Género femenino.
- Crisis convulsivas u otra disfunción neurológica (afasias, distonías, disquinesias).
- Severa disfunción autonómica.
- Presencia de tumor.
- Persistencia de los síntomas pese al uso de antipsicóticos.

El diagnóstico **definitivo** se hace mediante la detección en LCR de los anticuerpos anti NMDA (no todos los pacientes mostrarán títulos séricos de anticuerpos, y esto no excluye el diagnóstico). Empero, hay resultados en algunas pruebas de **laboratorio y gabinete** que pueden orientar el diagnóstico (Dalmau, Lancaster, Martinez, Rosenfeld, & Balice, 2011):

- Estudios de *neuroimagen*: hasta la mitad de los pacientes no tendrán ningún hallazgo especial en la RMN de cerebro. La otra mitad podría mostrar hiperintensidades en T2 o en FLAIR (en regiones como hipocampo, corteza

cerebral o cerebelosa, ganglios basales, tallo cerebral). Es útil subrayar que pueden aparecer imágenes que sugieran procesos desmielinizantes; sin embargo, todos los cambios anteriores suelen ser leves o transitorios. Aún más: la RMN de control puede resultar normal, pese a que el paciente continúe sintomático. Estudios con otras técnicas (PET, SPECT) tienen hallazgos variables, y no son concluyentes.

- *Electroencefalograma*: usualmente anormal, con cambios inespecíficos, actividad lenta y desorganizada. Hay cambios en los pacientes que convulsionan, para lo cual se recomienda el video monitoreo. Existe un patrón electroencefalográfico no descrito en otras patologías, pero no presente en todos los pacientes con encefalitis anti NMDA, y consiste en una onda delta extrema (Schmitt *et al*, 2012).
- *LCR*: hasta 20% de los pacientes pueden tenerlo normal al inicio; pero al final incluso estos presentarán cambios, consistentes en: pleocitosis linfocitaria moderada, proteinorraquia normal o levemente aumentada, y bandas oligoclonales (presentes en 60% de los pacientes).
- *Biopsia de cerebro*: no está indicada, pues no es diagnóstica. Puede ser normal, o tener cambios inespecíficos, como agregados linfocitarios perivasculares, infiltrados de linfocitos T diseminados en parénquima, o activación de la microglia.

### 2.1.8. Diagnóstico diferencial.

Según Peery *et al* (2012): “‘*Posesión demoníaca*’ es la apelación más temprana dada a lo largo de la historia a lo que pudo haber sido una encefalitis por anticuerpos anti NMDA”. En vista de lo aparatoso del cuadro, y tomando en cuenta el carácter potencialmente letal del mismo, la primera recomendación en cuanto al ejercicio del diagnóstico diferencial se debe aplicar durante el abordaje en el servicio de Urgencias, y consiste en recordar los diagnósticos que puede haber detrás de la tríada “síntomas psiquiátricos + rigidez muscular + disautonomía” que, además de la encefalitis anti NMDA, incluyen:

- Síndrome serotoninérgico.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Catatonia letal.

Tomando eso como punto de partida, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es extensa. “*Diversas enfermedades infecciosas, toxicometabólicas, psiquiátricas o autoinmunes suelen plantearse al inicio y a medida que se desarrollan los síntomas*” (González-Valcárcel, Rosenfeld, & Dalmau, 2010).

Puesto que la fase aguda de la enfermedad cursa con tantos síntomas psiquiátricos, se pueden agrupar las entidades del diagnóstico diferencial en psiquiátricas y no psiquiátricas (cuadro 4).

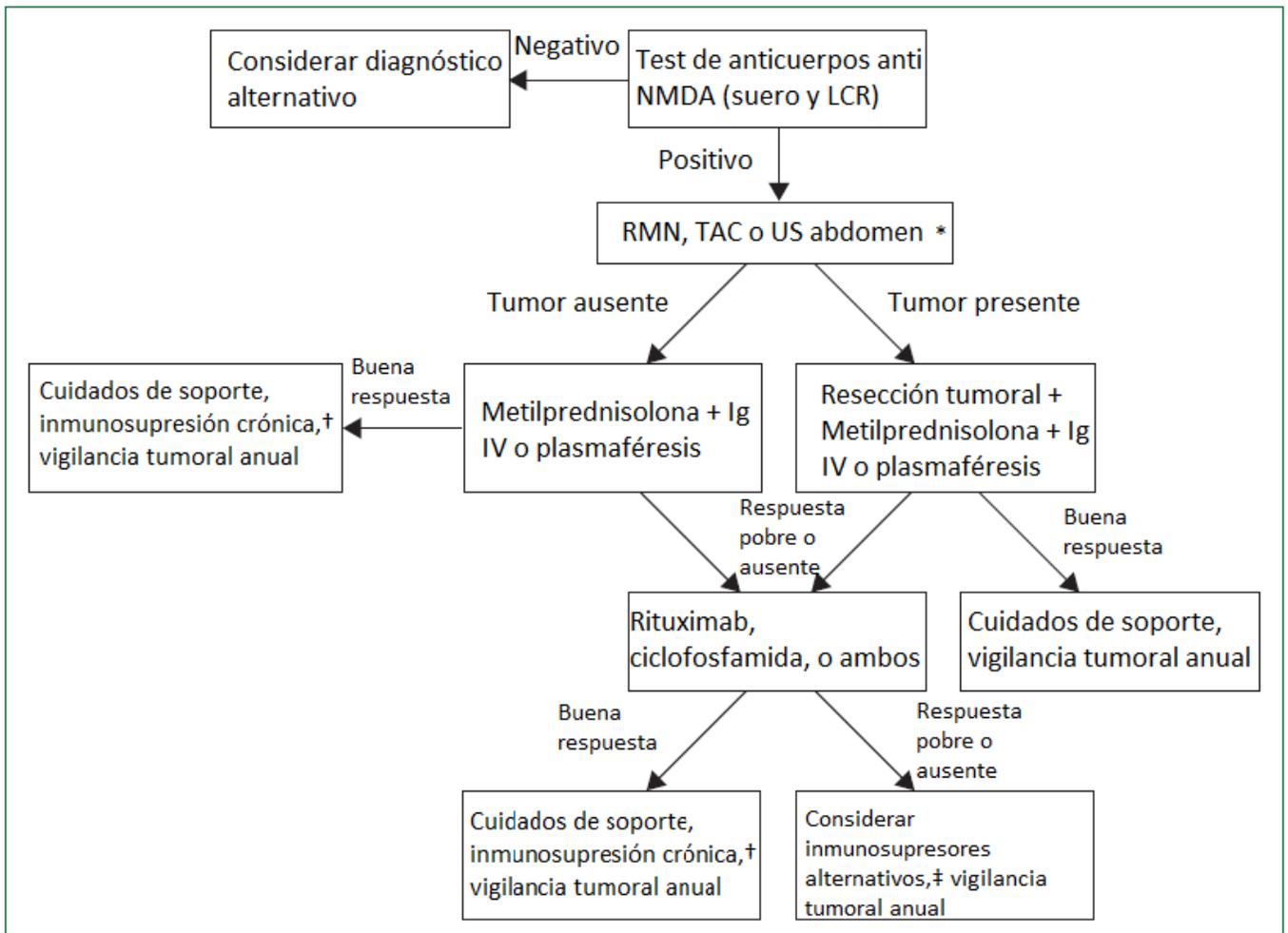
#### Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de la encefalitis por anticuerpos anti NMDA.

DIAGNÓSTICO	COMENTARIO
<b>Diagnósticos psiquiátricos</b>	
1. Trastorno psicótico agudo, esquizofrenia, catatonía.	Por el predominio del componente psicótico.
2. Intoxicación por drogas.	Especial mención merecen los bloqueadores de NMDAR, como la fenciclidina.
3. Síndrome neuroléptico maligno.	El paciente presenta una fase hiperquinética, que incluye disfunción autonómica, rigidez articular y elevación de algunas enzimas séricas.
<b>Diagnósticos no psiquiátricos</b>	
1. Enfermedades infecciosas o síndromes post infecciosos.	Especialmente encefalitis virales (por la fase prodrómica y la pleocitosis linfocitaria). Otros: <i>Mycoplasma</i> , PANDAS.
2. Encefalitis no infecciosas.	Otras encefalitis límbicas; encefalitis letárgica; encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Morvan.
3. Enfermedades neurológicas.	Epilepsia, síndromes desmielinizantes, tumores, vasculopatías.
4. Enfermedades metabólicas.	Encefalopatía de Hashimoto; síndrome de Wernicke.
5. Enfermedades autoinmunes.	LES, vasculitis.

**Fuente:** (Dalmau *et al*, 2011); (Day *et al*, 2011); (González-Valcárcel *et al*, 2010); (Granerod *et al*, 2010); (Ingram & Robertson, 2013); (Ramanathan *et al*, 2014). (Diamond *et al*, 2013)

### 2.1.9. Tratamiento.

Quien describió la enfermedad es quien, junto a un grupo de trabajo, ha propuesto también una estrategia de manejo (figura 2).



**Figura 2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la encefalitis anti NMDAR.**

\* En mujeres, US abdominal y pélvico, o US transvaginal (si tienen edad apropiada); en hombres, US testicular.

†Micofenolato de mofetilo o azatioprina por 1 año. ‡Considerar metotrexate oral o IV como un inmunosupresor alternativo. [Modificado y reproducido con permiso de Dalmau, J. *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* (2011) 10: 63-74].

En vista de que la plasmaféresis es difícil en algunos pacientes (niños, pacientes agitados, poco cooperadores o con mucha inestabilidad hemodinámica), los autores prefieren la combinación de Ig IV (0.4g/kg por día por 5 días) y metilprednisolona (1g/día por 5 días) antes que el recambio de plasma. Si no hay respuesta favorable en 10 días, sugieren iniciar la segunda línea de tratamiento: rituximab (375mg/m<sup>2</sup> semanales por 4 semanas) combinado con ciclofosfamida (375mg/m<sup>2</sup> dados con la primera dosis de rituximab), seguido por ciclos mensuales de ciclofosfamida. Si hay sustancial mejoría clínica (generalmente acompañada de descenso en los títulos de anticuerpos), se suspende el tratamiento y se da seguimiento.

Hay un estudio observacional de cohorte que evaluó los resultados obtenidos al utilizar ese esquema de tratamiento en 577 pacientes (Titulaer *et al*, 2013). El 53% de ellos tuvo mejoría a las 4 semanas de haber usado la primera línea de tratamiento. Del grupo restante que no respondió a la primera línea, 57% mejoró con la segunda línea de manejo. El tiempo de recuperación llegó, en algunos pacientes, hasta los 18 meses. Aún no existen reportes de estudios aleatorizados controlados sobre el tratamiento de esta enfermedad (Miya, Takahashi, & Mori, 2014).

En cuanto al enfoque de la presente investigación, es poco lo que la literatura menciona acerca del **manejo de los síntomas psiquiátricos**. Se sabe que la sintomatología revierte conforme disminuyen los títulos de anticuerpos, por lo que el uso de fármacos distintos a los planteados en el algoritmo anterior, será exclusivamente para

el manejo sintomático. La elección del medicamento se hará de acuerdo al síntoma predominante (Chapman & Vause, 2011):

- **Psicosis:** se han usado antipsicóticos atípicos, con resultados modestos.
- **Agitación psicomotriz y/o agresividad:** hay experiencia con antipsicóticos (típicos y atípicos) y, en casos extremos, coma inducido con pentobarbital y fentanil. Cabe señalar que existen reportes en los que el uso de neurolépticos más bien ha aumentado los síntomas neuropsiquiátricos y los movimientos anormales
- **Insomnio:** distintos ensayos, desde benzodiazepinas (lorazepam, clonazepam y diazepam) y melatonina, hasta clonidina, trazodona y gabapentina.
- **Desregulación afectiva:** se menciona el uso de ácido valproico y litio, con pobre respuesta.
- **Disquinesias:** los fármacos habitualmente usados por los psiquiatras para manejar síntomas extrapiramidales no se usan como primera línea, y más bien se ha usado benzodiazepinas o anticonvulsivantes.

La mayoría de los pacientes requerirá el manejo en unidades de cuidados intensivos. Algunos, incluso, se pueden complicar hasta necesitar ventilación mecánica asistida. Existe claridad en cuanto al beneficio de instaurar rápidamente el tratamiento, y el inicio temprano del inmunosupresor ha evitado, en algunos casos, la complicación del distrés respiratorio (Breese, Dalmau, Lennon, Apiwattanakul, & Sokol, 2009).

En relación con terapias no farmacológicas, pocos reportes señalan el beneficio moderado del uso de TEC (Braakman, Moers, Arts, Hupperts, & Nicolai, 2010).

Por último, en cuanto a las recaídas pese a la mejoría con el tratamiento adecuado, los resultados del estudio de Gabilondo *et al* (2011) indican que son comunes (hasta 24%), que pueden ocurrir muchos años después del primer episodio, y presentarse como aspectos parciales o síntomas aislados del síndrome como un todo.

## 2.2. Psicosis refractaria.

### 2.2.1. Definición.

El término “psicosis” es precedido por el de “neurosis”, y es útil repasar este origen, con miras a entender cómo se concibe hoy la psicosis (y, en el caso particular de este trabajo, aquella resistente al tratamiento). Antes que Sigmund Freud, en el siglo XVIII William Cullen, quien consideraba la vida como una función de energía nerviosa, hablaba de “neurosis”, para referirse a enfermedades mentales que se asumían como asentadas en el sistema nervioso (con origen en los nervios, en el cuerpo). Tiempo después, surgió el concepto de psiquiatría (no como especialidad médica, sino como término semiológico), para definir desórdenes mentales provenientes de otra fuente: alteraciones en el ánimo o psique (con origen en la mente). Por más de un siglo “neurosis” y “psiquiatría” fueron, entonces, los conceptos que se usaron para hablar de enfermedad mental. Es hasta 1845 que debuta el vocablo “psicosis” en la jerga de quienes estudiaban los trastornos mentales, y quedaba circunscrito a los casos de alteraciones en los nervios cuya manifestación principal era la enfermedad mental (Ban, 2001). Lo anterior en virtud de que Ernst Feuchsterleben, percatado de que no todo daño al sistema nervioso se traducía en enfermedad mental, señalara: *“Toda psicosis es una neurosis, porque, sin los nervios como intermediarios, no se puede exhibir ningún cambio psicológico; pero no toda neurosis es una psicosis”* (Pichot, 1983, mencionado en Ban, 2001).

De tal manera que, ya desde sus inicios, cuando se hablaba de “psicosis”, se entendía una manifestación conductual que derivaba de un daño estructural en el sistema nervioso. Aunque varios años más tarde autores como Jacques Lacan atribuyeran a la “psicosis” una génesis no necesariamente ligada al daño estructural en el cerebro (Lacan, 1993), hoy en día (fuera de los círculos psicoanalíticos) se sigue concibiendo la “psicosis” tal como al inicio de su aparición en la literatura científica: como un síntoma (no se puede decir lo mismo para “neurosis”, término que, con el devenir de los años, ha migrado más hacia una acepción psicodinámica).

Otros estudiosos hicieron su aporte al debate del tema “psicosis”, pero en el enfoque del presente trabajo, cabe rescatar el de Kurt Schneider, que introdujo el término “esquizofrenia” (Schneider, 1950); y aunque Emil Kraepelin ya se había referido al respecto de esta enfermedad (Kraepelin, 1899), sólo que con otro nombre (“demencia precoz”), por alguna razón “esquizofrenia” tuvo mayor difusión.

Si bien la psicosis, como manifestación clínica, puede responder a varias causas, mucha de la información que se encuentra sobre este tema está yuxtapuesta a una causa en específico: la esquizofrenia. Como corolario, al indagar sobre psicosis refractaria, muchas de las publicaciones hablan de esquizofrenia refractaria o resistente al tratamiento (y no de psicosis en general), para referirse a los casos en los que no se obtiene un grado mínimo de remisión con los tratamientos convencionales (Quintero, Barbudo del Cura, López-Ibor, & López-Ibor, 2011). Esta definición conceptual de la resistencia terapéutica en la psicosis no es tan difícil, aun cuando algunos autores han

incluido en ella otros aspectos psicosociales (como la adherencia al tratamiento, la personalidad del individuo, las redes de apoyo social) y biológicos (como las comorbilidades; la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas utilizadas; o la evaluación de la respuesta por grupos de síntomas -cognitivos y afectivos-). Incluso cuando algunos prefieren hablar de remisión incompleta en vez de resistencia, no es tarea ardua comprender esta idea. En lo que no ha habido consenso es en la definición operacional; en los criterios técnicos. Sea como sea, independientemente del criterio utilizado para definirla, la psicosis refractaria es un tema que no puede pasar inadvertido, toda vez que la frecuencia reportada de esta presentación clínica se halla, cuando menos, en 30%, y algunos reportes indican hasta 50-60% (Ballon & Lieberman, 2010).

Una de las definiciones operacionales más tempranas data del año 1988, cuando John Kane *et al* hablaban de la eficacia de la clozapina en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento, misma que definieron como la ausencia de respuesta satisfactoria (según los puntajes en escalas como BPRS –Brief Psychiatric Rating Scale- y CGI –Clinical Global Impression Scale-) luego de tres ensayos terapéuticos, entendidos éstos como tres antipsicóticos a dosis plenas, y tomando como referencia 400-600mg de clorpromazina (Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer, 1988). Las distintas definiciones operativas posteriores se han distinguido por variaciones en tres rasgos: los indicadores de mejoría (escalas clínicas), el número de fármacos ensayados (y sus dosis), y el tiempo de tratamiento. Entendido esto, se puede ahora hacer un repaso por algunas definiciones de psicosis refractaria.

La **Agencia Europea de Medicamentos** define que la resistencia al tratamiento en esquizofrenia es la ausencia de una mejoría satisfactoria a pesar del uso, a dosis adecuadas, de al menos dos agentes antipsicóticos, incluyendo uno de segunda generación (atípico), prescritos por una duración adecuada (más adelante dirán que de 4 a 6 semanas), y con una adecuada confirmación de dos factores: adherencia al tratamiento y abstinencia de drogas psicoactivas (European Medicines Agency, 2012). Hacen la aclaración de que el primer esquema antipsicótico se puede evaluar retrospectivamente, no así el segundo, que se debe hacer prospectivamente. Para esta organización, la elección del nuevo antipsicótico se puede sustentar de dos maneras:

- Escoger un antipsicótico cuyos estudios (ensayos clínicos) hayan demostrado superioridad sobre la droga a la que se es resistente.
- Escoger un antipsicótico cuyos estudios hayan demostrado “no inferioridad” con respecto a una droga de elección en psicosis refractaria (para efectos de las guías en cuestión, sólo la clozapina está indicada en psicosis refractaria).

Agregan que, en esquizofrenia, los ensayos clínicos de “superioridad” se prefieren a los de “no inferioridad”.

Si se piensa que la definición anterior puede ser ambigua (al usar frases como “dosis adecuadas”, “duración adecuada”), no habrá mucha diferencia al revisar otras guías clínicas, siempre dentro de Europa. Así, por ejemplo, los escoceses, en sus guías **SIGN**, no indican más que: *“la resistencia al tratamiento es comúnmente definida*

*como la falla para responder a un ensayo adecuado de dos antipsicóticos diferentes”* (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013). No obstante esta escueta definición, estas guías son didácticas al apuntar claramente sus recomendaciones de manejo, y el nivel de evidencia para ello.

Pese a tener la actualización más reciente de sus guías **NICE**, los ingleses no especifican mayor detalle técnico en sus guías clínicas de psicosis y esquizofrenia en adultos (National Institute for Health and Care Excellence, 2014), y se limitan a dar recomendaciones de *“intervenciones para personas cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento”* (sin meterse al problema de definir, puntualmente, qué significa responder “adecuadamente”). Hacen la aclaración de que sus recomendaciones se basan en artículos cuya definición de refractariedad varía de un autor a otro, y no se dan a la tarea de establecer una definición operativa estandarizada.

Otro grupo de investigadores europeos, esta vez los de la **Asociación Británica de Psicofarmacología**, ni siquiera adopta alguna de las definiciones. Sólo señala lo que ya se ha dicho en el presente trabajo, en el sentido de que la proporción de pacientes considerados como “resistentes al tratamiento” varía de acuerdo al criterio usado (Barnes *et al*, 2011).

Si se pasa del continente europeo al americano, en este último las guías clínicas de mayor difusión son las estadounidenses y las canadienses. Y aunque en estos países hay un poco más de claridad en los criterios técnicos al operacionalizar las definiciones;

en relación con el tema de una definición estandarizada para psicosis refractaria, el escenario no es más halagador que en el viejo mundo. La **Asociación Americana de Psiquiatría** afirma que la resistencia al tratamiento es definida como una respuesta sintomática pequeña o ausente, luego de múltiples (al menos dos) ensayos con antipsicóticos, con una duración (al menos 6 semanas) y dosis (rango terapéutico) adecuadas (American Psychiatric Association, 2004).

La **Asociación Canadiense de Psiquiatría** publicó en 2005 sus guías clínicas sobre esquizofrenia (con actualización 2009), y su propuesta acerca de refractariedad al tratamiento incluye hablar de “Síntomas Positivos Persistentes” o “Síntomas Negativos Persistentes”. Definen ambos como falla en el ensayo de dos antipsicóticos. Especifican que un ensayo terapéutico tiene una duración de 4-8 semanas, con las dosis máximas toleradas (Canadian Psychiatric Association, 2005).

### ***2.2.2. Causas.***

¿Cuáles son las causas de lo que diferentes grupos denominan “refractariedad” o “resistencia al tratamiento” en los cuadros psicóticos? Aunque un porcentaje de pacientes la presentará desde el primer episodio psicótico (cerca de 10%), se sabe que en la mayoría de casos la resistencia al tratamiento se desarrolla comúnmente como un proceso en que la enfermedad se va haciendo poco sensible a los medicamentos. Aún es incierto si se trata sólo de un extremo severo al final del continuum del espectro

psicótico, o si más bien se trata de un subtipo de esquizofrenia distinto (Barnes & al, 2011).

Pero aunque no se conozcan los mecanismos exactos por los que se desarrolla resistencia a la terapia antipsicótica, se pueden enumerar los siguientes factores que condicionarán mayor probabilidad de fallo terapéutico (American Psychiatric Association, 2004):

- Recibir una dosis no óptima de antipsicótico (ya sea porque así se prescribió, ya sea porque el paciente no lo toma adecuadamente).
- Un medicamento antipsicótico cuyo perfil sea parcial o totalmente inefectivo en el manejo de síntomas agudos o en la prevención de recaídas.
- Consumo concomitante de drogas de abuso.
- Diferencias individuales (idiosincrásicas) entre los pacientes con respecto a la respuesta a fármacos.

### ***2.2.3. Manejo.***

Finalmente, una vez que el clínico ha elegido una de las definiciones de psicosis resistente a tratamiento, ¿qué estrategias de abordaje se pueden utilizar?

La respuesta dependerá de cuál documento se haya consultado. El siguiente cuadro resume algunas recomendaciones de diferentes grupos:

**Cuadro 5. Estrategias de manejo en psicosis refractaria.**

<b>Guía clínica (año)</b>	<b>Acción 1</b>	<b>Acción 2</b>	<b>Otras acciones</b>	<b>Recomendaciones</b>
APA (2004, con actualización 2009).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden).	TEC, TCC.	
CPA (2005, con actualización 2009).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (primero aumentar y, si no funciona, entonces combinar).	TEC, TCC, Psicoeducación.	- Principio general: <i>“Monoterapia antes que politerapia”</i> . - En pobre adherencia al tratamiento: considerar antipsicóticos inyectables de liberación prolongada.
BAP (2011).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden).	Señalan que no hay suficiente evidencia para TEC.	- Énfasis en revisar adherencia al tratamiento. - No suspender abruptamente clozapina (salvo en agranulocitosis).
EMA (2012).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden).		Si un fármaco no demostró eficacia, no se recomienda aumentar, sino cambiar a otro ASG.
SIGN (2013).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (primero aumentar, y si no funciona, combinar).	ECT sólo si nada de lo anterior ha funcionado.	Pedir niveles séricos de clozapina en situaciones indicadas.
NICE (2014).	Clozapina.	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden).	TCC.	Considerar: si hay uso concomitante de drogas de abuso, comorbilidades o interacciones medicamentosas.

Acción1: Recomendación para usar como primera elección en psicosis refractaria.

Acción 2: Paso a seguir si falló la terapia anterior.

Fuente: distintas guías clínicas de psicosis y esquizofrenia.

En general, la propuesta de abordaje de las fuentes consultadas incluye:

1. Iniciar clozapina. Gracias al estudio CATIE se sabe que, luego del fallo terapéutico con un ASG, la clozapina es más efectiva que iniciar otro ASG (Stroup *et al*, 2003). Entre 30 y 60% de los pacientes que no responden a antipsicóticos de primera o segunda generación, pueden responder al tratamiento con clozapina (Barnes & al, 2011).
2. Si esto no funciona, se puede usar una de las siguientes opciones (para decidir en este paso, se debe valorar -como punto fundamental- la presencia de efectos adversos de los medicamentos):
  - a. Añadir un fármaco diferente, no antipsicótico, como coadyuvante (estrategia que los anglosajones llaman “augmentation”, y que en este trabajo se llamará “aumentar”). Los agentes más usados para esto son: litio, anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina y topiramato), antidepresivos, benzodicepinas, y TEC (Canadian Psychiatric Association, 2005).
  - b. Añadir otro antipsicótico, comúnmente un atípico (estrategia que los anglosajones llaman “combination”, y que en este trabajo se llamará “combinar”).
3. Pensar en terapias no farmacológicas, dentro de las que se encuentran: psicoterapia (terapia cognitivo conductual y terapia de familia), y terapia

electroconvulsiva. Lo que orientará la elección en este paso es, principalmente, el tipo predominante de síntomas (positivos, negativos, cognitivos).

Escapa al objetivo del presente trabajo revisar, punto por punto, las particularidades de cada una de las guías clínicas de psicosis. No obstante, quizás sea útil hacerlo con aquellas más recientes, que (como se dijo anteriormente) son las de los ingleses (National Institute for Health and Care Excellence, 2014). Ellos usan la palabra “psicosis” para denotar un grupo de trastornos psicóticos, que incluye: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno de ideas delirantes. Sus recomendaciones para psicosis refractaria abarcan:

- Revisar el diagnóstico (este primer aspecto es avalado por otras guías clínicas también).
- Establecer si hubo adherencia a un tratamiento prescrito a una dosis adecuada y con la duración correcta.
- Revisar si se incluyó psicoterapia (si se usó terapia cognitiva conductual, recomendar terapia familiar, y viceversa).
- Considerar otras causas de no-respuesta o mala respuesta (como la comorbilidad con consumo de drogas o con alguna enfermedad no psiquiátrica, o el uso concomitante de otros medicamentos).
- Ofrecer clozapina a pacientes que usaron al menos dos antipsicóticos diferentes a dosis adecuadas (uno de los cuales debe ser un antipsicótico atípico distinto de clozapina).

- Si el paciente no responde a clozapina, en primer lugar se deben revisar las recomendaciones generales. Luego se puede pensar en optimizar con otro antipsicótico (que no comporte los mismos efectos adversos que clozapina) como coadyuvante, en un ensayo de 8 a 10 semanas.

Ha quedado claro, pues, que no existe consenso en cuanto a la definición operacional de refractariedad Y aunque, en principio, pareciera haber más consenso sobre el abordaje clínico, hay grupos que debaten seriamente muchas de las recomendaciones más aceptadas. Así, por ejemplo, aunque la mayoría de las guías consultadas señala la pobre evidencia existente sobre el efecto de combinar de clozapina más otro APSG, todas siguen recomendándolo. No obstante, algunos grupos se han manifestado severamente al respecto, y entre sus primeras recomendaciones está el no hacer tal combinación ( Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011).

## DISCUSIÓN

Se orientará esta discusión en dos partes: primero, el caso clínico presentado; luego, la cuestión de la psicosis refractaria.

Como se anunció en otro apartado de este trabajo, se pretendía evaluar las **características clínicas en la psicosis de la paciente**, y determinar cuáles condujeron a sospechar una encefalitis autoinmune. La respuesta, desafortunadamente, inicia por establecer que dicha sospecha no se alcanzó en el HNP; a pesar de que se trata de un diagnóstico “neuropsiquiátrico”.

¿Por qué se falla en el diagnóstico de los pacientes psiquiátricos severamente enfermos? Hay varias razones para ello: fallas al recoger la historia longitudinal; la asunción de que todas las psicosis severas son esquizofrenia; fallas para detectar la irritabilidad y los síntomas afectivos; y la confusión entre síntomas negativos y depresión. El acceso a fuentes colaterales de información es particularmente importante en estos pacientes (Canadian Psychiatric Association, 2005).

Se tiene que agregar que los hospitales de nuestro país no cuentan con la capacidad instalada para llevar a cabo algunos diagnósticos. En el caso que atañe a este trabajo, las muestras de suero y LCR de la paciente se tuvieron que enviar a Europa. Alguno podría decir que se prefiere no invertir el dinero cuando se trata de trastornos infrecuentes y/o pruebas muy específicas; pero este argumento es cuestionable en el

marco de un sistema de seguridad social como el nuestro; además de que la encefalitis que afectaba a la paciente no es (como ya se ha visto en varias publicaciones) un trastorno tan infrecuente.

Es probable que varios de los pacientes del HNP con diagnóstico de eventos conversivos/disociativos que requirieron hospitalización y tuvieron evolución tórpida, correspondieran a encefalitis autoinmunes. En todo caso, si así ha ocurrido, el diagnóstico no faltó por carencia de equipo, sino porque nadie lo sospechó.

Sobre la psicosis de la paciente en el caso clínico se sabe que:

- No había antecedentes familiares claros de enfermedades psicóticas.
- No hubo una situación de trauma (físico o psíquico) previa.
- No había comorbilidades conocidas (incluida la enfermedad tumoral).
- Fue un episodio psicótico *de novo*.
- Fue de inicio subagudo, y fluctuó antes de declararse, al punto que la madre consideró que los exámenes podían esperar.
- Una vez instaurada, su evolución fue rápida y aparatosa.
- Cursaba con disquinesias.
- Agregó elementos clínicos de disfunción sistémica (CPK elevada, respuesta inflamatoria sistémica) y del sistema nervioso central (al menos por historia clínica); y los estudios de RMN demostraron lesión al sistema nervioso central.
- No respondía a los antipsicóticos prescritos.

Todo lo anterior condujo a pensar en causas médicas no psiquiátricas de psicosis; mas no en encefalitis autoinmunes dentro de ellas.

En la evaluación retrospectiva del caso presentado, al examinar no sólo las características generales de la psicosis de la paciente, sino también la evolución cronológica de sus rasgos; se encuentra que mostraba datos, en las distintas fases de su enfermedad, que favorecían el diagnóstico:

**Cuadro 6. Signos y síntomas de la paciente que sugerían encefalitis autoinmune**

Fase de enfermedad	Características presentes en la paciente
Prodrómica	No se anotan síntomas que la sustenten.
Psicótica	<i>“...varios días de evolución de nerviosismo, insomnio, anorexia, lipotimias, trastornos conductuales, descoordinación de ideas, agresividad y sensación de no pertenencia a su cuerpo”.</i>
No respuesta	<i>“...con mirada perdida, no se comunica, no responde preguntas, no sigue con su mirada al explorador, no acepta dieta ni el tratamiento, se le mantiene con SNG, con sujeciones en extremidades, con escasos períodos de lucidez...”</i>
Hiperquinética	<i>En el tiempo que pasó en Unidad de Cuidados Intensivos pasaba insomne, temerosa, inquieta, se anota por enfermería lo que le han escuchado decir: ‘Dios va a venir, todo va a ser paz, todo va a ser un paraíso, alegría y felicidad’, ‘Por siempre y para siempre Dios’”.</i> La desorganización conductual avanzó a eventos como mordeduras que la misma paciente se produjo (por ejemplo, en el labio inferior, o en el dedo índice de una mano, incluso hasta arrancarse la uña). Asoció contracciones de comisura labial izquierda, rigidez articular, signo de Meyerson positivo, fiebre (38°C), CPK aumentada. Se sospechó un síndrome neuroléptico maligno.
Recuperación gradual	No se conoció en el HNP.

Fuente: expediente de salud HNP-CCSS de la paciente.

Asimismo, al revisar las pruebas de laboratorio y gabinete, aunque no eran definitivas, concordaban con lo que se ha publicado en la literatura como hallazgos inespecíficos. Por ejemplo, las “*lesiones puntiformes hiperintensas en T2 y FLAIR, de ambos lóbulos frontales, región insular derecha y hemisferio cerebeloso derecho...*” del reporte de RMN.

Pero más importante, quizás, que evidenciar que desde el inicio la paciente tenía síntomas neuropsiquiátricos que ayudaban al diagnóstico clínico; vale la pena cuestionar la existencia de este término: “neuropsiquiátrico”. Ciertamente se reconoce que la información existente sobre Neurociencias (para usar la disciplina más general) es vastísima, y no se pretende aquí pregonar el enciclopedismo. Se respeta que la Neurología estudie unas patologías, y la Psiquiatría, otras. Pero lo que se debate, y se critica con fuerza, es la tendencia a practicar una Psiquiatría “descerebrada”. El término “neuropsiquiátrico” vino a recordarle a la Psiquiatría donde se suceden los fenómenos físicos que se manifiestan como conductas: el cerebro. Lo que José Ortega y Gasset llamó “la barbarie del especialismo”, comporta un riesgo mucho más filosófico, comporta un riesgo clínico claro, y es regresar a la dicotomía en la cuestión mente-cuerpo, dejando al paciente psiquiátrico como dominado por un destino funesto, una fuerza invisible, no relacionada con los procesos neurobioquímicos. El resultado no es difícil de prever, y ahí se tiene una joven de 17 años con una encefalitis autoinmune diagnosticada más de dos meses después del inicio de los síntomas. (No se refiere acá al tiempo de hospitalización, pues el de la paciente –en comparación con reportes de otras

latitudes- no fue tan largo; sino al tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la sospecha del diagnóstico final).

Una recomendación es ampliar las posibilidades en los hospitales estatales costarricense, en cuanto a la solicitud de análisis de laboratorio durante cuadros de encefalitis agudas no infecciosas, para poder facilitar el envío de muestras a centros especializados cuando el análisis lo permita. En este momento en España, a todo paciente con encefalitis atípica, de facto, se le toma el LCR y se le hace el panel autoinmune de primera entrada. Así han logrado captar mayor porcentaje de encefalitis autoinmunes.

Corresponde ahora referirse al tema de la **psicosis refractaria**; y a este respecto, se empieza por decir que (al contrario de lo que algunos médicos que se relacionaron con el caso presentado afirmaban) la paciente no mostraba tal. Se subraya, entonces, que tener un cuadro psicótico que no responde satisfactoriamente a la terapia neuroléptica aplicada, no implica, necesariamente, psicosis refractaria. La resistencia al tratamiento o refractariedad siempre supone una respuesta inadecuada al antipsicótico; pero no viceversa. Los criterios de refractariedad hacen la diferencia.

Continuando con el análisis y la discusión de este aspecto, cabe la pregunta: ¿por qué se siguen cometiendo errores en un tema tan estudiado?

El entramado en el abordaje psiquiátrico, muy a pesar de los nuevos avances y las nuevas tendencias, no hace sino una cosa, y es la que se hace en cualquier rama de la Medicina: observar un fenómeno en la salud del paciente (un conjunto de síntomas y signos), e intentar operacionalizarlo para buscarle una causa y, luego, un tratamiento. Lo que sucede es que en Psiquiatría esta tarea no es tan sencilla, puesto que el fenómeno que se observa depende, con frecuencia, de apreciaciones subjetivas. El ejemplo icónico de ello es la psicosis: un síntoma que no pasa desapercibido ni para el más lego y, pese a esto, su definición no ha sido (ni es) fácil. Algún reduccionista podría decir que basta con aplicar una escala clínica y ver el puntaje final.

Si ya de por sí la cuestión de definir “psicosis” es controversial, lo es aún más cuando se trata de “psicosis refractaria”. Y a lo anterior habría que añadirle un agravante: el abuso en la aplicación del concepto. Todos hablan de psicosis, todos creen diagnosticarla, todos dicen manejarla. Lo cierto es que no todos son tan certeros al aplicar el término. Las Neurociencias, tal como se conocen hoy día, incluyen una amplia variedad de disciplinas (Neurología, Psiquiatría, Psicología, Neurobiología, Reumatología, Psiconeuroinmunología, Psiconeuroendocrinología), y cada vez se unen más especialidades, no propias del área de la salud, que apoyan la investigación en Neurociencias (Informática, Estadística, Filosofía). En la difícil labor de definir psicosis refractaria, todos podrían aportar y demandar algo.

¿Qué determina que un grupo de trabajo proponga una definición operativa, y otro una distinta? Desde luego que habrá muchas respuestas para esta pregunta; no

obstante, hay una que no podemos omitir, y es la que expresan Quintero *et al* (2011) cuando dicen que *“al postular criterios de ‘resistencia’ conviene distinguir la práctica clínica real de la investigación.”* De modo que cuando se habla de psicosis refractaria, habrá que ver si los criterios seleccionados para esto corresponden a lo que se ve en los pacientes diariamente (sus quejas, sus inquietudes y comentarios, su grado de independencia y funcionalidad) o si más bien corresponden a una lista de enunciados preestablecidos. Lo primero es útil para dar lugar a la demanda personal del paciente, y es más difícil de operacionalizar; lo segundo es útil en el orden práctico de la toma de decisiones (aquí es donde la investigación básica atraviesa la práctica clínica) y, aunque difícilmente podrá atender todas las necesidades individuales de cada paciente, es más fácil de operacionalizar, lo cual permite acercarse a la estandarización (al consenso). Al fin y al cabo, las guías clínicas no elaboran sus criterios de refractariedad sino a partir de las definiciones operacionales que han propuesto diferentes grupos de investigación. Sin embargo, el riesgo de elegir como criterio de refractariedad el “checklist” de la investigación, es señalado por los mismos autores: *“...aglutinamos tal heterogeneidad en unos constructos semiológicos de apariencia circunscrita, unívoca y objetivable; así se podría explicar la disparidad de resultados y el endeble crédito de los modernos ensayos clínicos de tratamientos.”*(Quintero, Barbudo del Cura, López-Ibor, & López-Ibor, 2011). En fin, ya sea desde la práctica clínica, ya sea desde la investigación; el establecimiento de una definición operativa para psicosis resistente al tratamiento es una labor que no puede escapar a innumerables sesgos. En virtud de lo anterior, las guías clínicas no pueden usarse sino como lo que son: guías.

El problema de hacer un diagnóstico diferencial en Psiquiatría que no prevea lo antes mencionado, lleva a un doble riesgo: por un lado, tratar síntomas, sin pensar en la causa de los mismos; y por otro, peor aún, tratar síntomas que no están ni siquiera bien definidos.

Finalmente, vale la pena rescatar dos aspectos sobre la encefalitis anti NMDAR. Primero, que muchas veces el tratamiento de los diagnósticos diferenciales incluye agentes inmunosupresores y, de este modo, se trata (sin haberlo buscado así) la enfermedad real (tal como sucedió con la paciente del caso, quien egresó del HNP con esclerosis múltiple como primera opción diagnóstica, y se inició tratamiento con esteroides). En todo caso, el manejo adecuado de los pacientes no debe depender de una coincidencia fortuita. En segundo lugar, hacer énfasis en que si, en el peor de los casos, el diagnóstico no fue temprano, el tratamiento tardío también es útil (Hole, Lennon, Cohen, & Sokol, 2014). Tal fue la experiencia con la paciente de este trabajo.

## CONCLUSIONES

1. Cuando un paciente presenta un cuadro psicótico de instauración aguda, con características extravagantes y marcado compromiso del lenguaje; no se debe esperar a que avance a otras fases para sospechar una encefalitis autoinmune. La paciente del caso tenía varias características que sugerían el diagnóstico final.
2. Cuando un paciente psicótico no responde a los tratamientos neurolépticos prescritos, antes de cambiar de fármaco se deben seguir las recomendaciones internacionales y replantear el diagnóstico. La paciente del caso no cumplía criterios de psicosis refractaria.
3. El manejo exclusivamente sintomático del paciente (prescindiendo del abordaje etiológico) le pone en desventaja, y le confiere mayor riesgo para un mal pronóstico.
4. El inicio de tratamiento inmunosupresor en encefalitis anti NMDAR, aún luego de la fase hiperquinética, es beneficioso.
5. El número de casos reportados de encefalitis anti NMDAR en Costa Rica va en aumento y, tal como en otros países, es posible que supere al sospechado.

## Bibliografía

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2011). *Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia*.
- American Psychiatric Association. (2004). *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia*.
- Ballon, J., & Lieberman, J. (2010). Advances in the Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *FOCUS*, Vol. VIII, No. 4, 475-487.
- Ban, T. (2001). Evolution of diagnostic criteria in psychoses. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Vol 3. No 4. 257-263.
- Barnes, T. R., & al. (2011). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 25(5) 567–620.
- Benarroch, E. (2011). NMDA receptors: Recent insights and clinical correlations. *Neurology*, 76, 1750-1757.

- Braakman, H., Moers, V., Arts, B., Hupperts, R., & Nicolai, J. (2010). Pearls & Oysters: Electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 75: e44-e46.
- Breese, E., Dalmau, J., Lennon, V., Apiwattanakul, M., & Sokol, D. (2009). Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: Early Treatment is Beneficial. *Pediatric Neurology*, 42 (3): 213-214.
- Brierley, J., Corsellis, J., Hierons, R., & Nevin, S. (1960). Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*, 83 (3): 357-368.
- Canadian Psychiatric Association. (2005). Clinical Practice Guidelines. Treatment of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 50, No 13, Suppl 1.
- Castro, J., & Billick, S. (2013). Psychiatric Presentations, Manifestations of Medical Illnesses. *Psychiatr Q*, 84(3):351-362.
- Chapman, M., & Vause, H. (2011). Anti-NMDA Receptor Encephalitis, Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 168 (3): 245-251.

- Choe, C., Karamatskos, E., Schattling, B., & Leypoldt, F. (2013). A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 208, 194–196.
- Cole, K., & Curtis, H. (1939). Electric impedance of the squid giant axon during activity. *General Physiology*, 22:649–70.
- Contreras, J., Montero, P., Dassori, A., Escamilla, M., & Raventós, H. (2008). Caracterización de un grupo de pacientes con esquizofrenia en el Valle Central de Costa Rica (Characterization of a group of schizophrenic in the Central Valley of Costa Rica). *Acta Médica Costarricense*, 50 (3): 153-159.
- Corsellis, J, Goldberg, G., & Norton, A. (1968). “Limbic encephalitis” and its association with carcinoma. *Brain*, 91:481-496.
- Cowan, W., Harter, D., & Kandel, E. (2000). The emergence of modern neuroscience: Some Implications for Neurology and Psychiatry. *Annual Review of Neuroscience*, 23:343–391.
- Dalmau J, T. E. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 25-36.

- Dalmau, J., Gleichman, A., Hughes, E., Ross, J., Peng, X., Lai, M., . . . Lynch, D. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 1091-1098.
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez, E., Rosenfeld, M., & Balice, R. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 63-74.
- Day, G., High, S., Cot, B., & Tang-Wai, D. (2011). Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Report and Literature Review of an Under-Recognized Condition. *Journal of General Internal Medicine* , 26(7):811–6.
- Diamond, B., Honig, G., Mader, S., Brimberg, L., & Volpe, B. (2013). Brain-Reactive Antibodies and disease. *Annual Review of Immunology*, 31:345–85.
- Eccles, J. (1953). *The Neurophysiological Basis of Mind; The Principles of Neurophysiology*. Oxford, UK.: Clarendon.
- European Medicines Agency. (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*.
- Fatt, P., & Katz, B. (1952). Spontaneous subthreshold potentials at motor nerve endings. *Journal of Physiology*, 117:109–28.

- Gabilondo, I., Saiz, A., Galán, L., González, V., Jadraque, R., Sabater, V., . . . Graus, F. (2011). Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 77:996–999.
- Gleichman, A., Spruce, L., Dalmau, J., Seeholzer, S., & Lynch, D. (2012). Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding Is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain. *The Journal of Neuroscience*, 32(32):11082–11094.
- González-Valcárcel, J., Rosenfeld, M., & Dalmau, J. (2010). Diagnóstico diferencial en la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Neurología*, 25(7):409–413.
- Granerod, J., Ambrose, H., Davies, N., Clewley, J., Walsh, A., Morgan, D., . . . Crowcroft, N. (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England. A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infectious Diseases*, 10: 835–44.
- Gutiérrez, A., & Barboza, M. (2013). Encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir.*, 83–87.

Hodgkin, A., & Huxley, A. (1939). Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature*, 144:710–11.

Hole, M., Lennon, V., Cohen, M., & Sokol, D. (2014). NMDA Receptor Encephalitis: Late Treatment Also Effective. *Pediatric Neurology*, 50: 115-116.

Hughes, E., Peng, E., Gleichman, A., Lai, M., Zhou, L., Tsou, R., . . . Balice-Gordon, R. (2010). Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience*, 30(17):5866 –5875.

Iizuka, T., Sakai, F., I. T., Monzen, T., Yoshii, S., Iigaya, M., . . . Dalmau, J. (2008). Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 70(7): 504–511.

Ingram, G., & Robertson, N. (2013). Antibody mediated encephalitis. *Journal of Neurology*, 260:1187–1190.

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45(9):789-796.

Kraepelin, E. (1899). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth.

- Kuo, Y., Tsai, H., Lai, M., Lin, C., & Yang, K. (2012). Anti-NMDA receptor encephalitis with the initial presentation of psychotic mania. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience*, 19, 896–898.
- Kupfer, D., Kuhl, E., & Wulsin, L. (2013). Psychiatry's Integration with Medicine: The Role the DSM-5. *Annual Review of Medicine*, 64:385–92.
- Lacan, J. (1993). *El Seminario; Libro 3 - Las Psicosis*. Buenos Aires: Paidós.
- Lancaster, E., & Dalmau, J. (2012). 11. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews - Neurology*, 8: 380-390.
- Levite, M. (2014 ). Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, en. *Journal of Neural Transmission*, 121(8):1029-75.
- Malter, M., Helmstaedter, C., Urbach, H., Vincent, A., & Bien, C. (2010). Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Annals of Neurology*, 67:470–478.

- Maneta, E., & Garcia, G. (2014). 31. Psychiatric Manifestations of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. Neurobiological Underpinnings and Differential Diagnostic Implications. *Psychosomatics*, 55:37-44.
- Manto, M., Dalmau, J., Didelot, A., Rogemond, V., & Honnorat, J. (2010). In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis, Further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5:31, 1-12.
- Marques, I., Teotónio, R., Cunha, C., Bento, C., & Sales, F. (2014). Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with total insomnia — A case report. *Journal of the Neurological Sciences*, 336, 276–280.
- Miya, K., Takahashi, Y., & Mori, H. (2014). Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain & Development*, Volume 36, Issue 8, Pages 645–652.
- Montero, A., Balderas, T., Pereira, M., Lizano, A., Armas, R., Medina, R., . . . Raventós, H. (2002). Resultados de la categorización de una muestra de pacientes con diagnóstico de egreso de esquizofrenia. *Acta Médica Costarricense*, 44 (2): 74-78.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management*.

- Pacheco, A., & Raventós, H. (2004). Genética de la esquizofrenia: avances en el estudio de genes candidatos. *Revista de Biología Tropical*, 52 (3): 467-473.
- Peery, H., Day, G., D. S., F. M., Prüss, H., De Souza, C., . . . Foster, L. (2012). Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmunity Reviews*, (11) 863–872.
- Quintero, J., Barbudo del Cura, E., López-Ibor, M., & López-Ibor, J. (2011). La evolución del concepto de Esquizofrenia Resistente al Tratamiento. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(4):236-50.
- Ramanathan, S., Mohammada, S., Brilot, F., & Dale, R. (2014). Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21 (5): 722-730.
- Sansing, L., Tüzün, E., Ko, M., Baccon, J., Lynch, D., & Dalmau, J. (2007). A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.*, 3(5): 291–296.
- Santiesteban, N., & Merayo, R. (2011). Encefalitis sinápticas autoinmunes. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 204-209.

- Schmitt, S., Pargeon, K., Frechette, E., Hirsch, L., Dalmau, J., & Friedman, D. (2012). Extreme delta brush. A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 79:1094–1100.
- Schneider, K. (1950). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2013). *Management of schizophrenia. A national clinical guideline*. Edinburgh.
- Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., Sarnyai, Z., Bernstein, H., Vielhaber, S., . . . Stoecker, W. (2013). Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70 (No. 3), 271-278.
- Stroup, T., McEvoy, J., Swartz, M., Byerly, M., Qlick, I., Canive, J., . . . Lieberman, J. (2003). The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophrenia Bulletin*, 29:15-31.
- Taber, K., Hurley, R., & Yudofsky, S. (2010). Diagnosis and Treatment of neuropsychiatric disorders. *Annual Review of Medicine*, 61:121–33.

- Titulaer, M., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., . . . Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurology*, 12: 157–65.
- Vincent, A., Buckley, C., Schott, J., Baker, I., Dewar, B., Detert, N., . . . Palace, J. (2004). Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127: 701-712.
- Vitaliani, R., Mason, W., Ances, B., Zwerdling, T., Jiang, Z., & Dalmau, J. (2005). Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 594-604.
- Wandinger, K., Saschenbrecker, S., Stoecker, W., & Dalmau, J. (2011). Anti-NMDA-receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology*, 86-91.