



Recibido: 2026-08-31

Aceptado: 2026-09-14

Publicado: 2026-10-06

**Enfermedad neuroinmunocardiaca que simula trastornos psiquiátricos
primarios: revisión sistemática y fenotipado profundo de datos
individuales de pacientes**

**Neuroimmunocardiac Disease Mimicking Primary Psychiatric
Disorders: A Systematic Review and Deep Phenotyping of Individual
Patient Data**

Autores

Adriana Michelle Mazaquiza Lalaleo¹

<https://orcid.org/0009-0000-1438-762X>

michumasaquiza@hotmail.com

**Universidad Regional Autónoma de Los
Andes**

Ambato – Ecuador

Nataly Daniela Ocaña Arguello²

<https://orcid.org/0000-0001-8392-4679>

oc_333@outlook.com

**Universidad Central del Ecuador y Hospital
de Especialidades de las Fuerzas Armadas**

Quito – Ecuador

Alejandro André Matamoros Delgado³

Médico Residente de Diagnóstico por Imágenes

<https://orcid.org/0009-0006-8525-4529>

aamatamorosdelgado@gmail.com

Hospital General de Agudos Dr Juan A.

Fernández

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Rosa Elizabeth Castillo Ebla⁴

<https://orcid.org/0000-0002-2598-9842>

roelcae@yahoo.com

Hospital Provincial General Docente

Riobamba

Riobamba – Ecuador

Katherine de los Angeles Colcha Saigua⁵

<https://orcid.org/0009-0008-8776-6397>

kattycolcha.29@gmail.com

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Riobamba – Ecuador

Resumen

Antecedentes: La encefalitis anti-receptor NMDA (anti-NMDAR) se presenta con frecuencia con síntomas psiquiátricos que dificultan la distinción de los trastornos psiquiátricos primarios. Un subgrupo de pacientes desarrolla disfunción autonómica cardíaca, lo que constituye un espectro de "enfermedad neuroinmunocardiaca" (ENIC). **Objetivo:** Sintetizar sistemáticamente las características psicopatológicas, el perfil de autoanticuerpos y la evidencia de afectación cardíaca en la encefalitis anti-NMDAR. **Métodos:** Siguiendo las directrices PRISMA 2020, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Europe PMC y Google Scholar hasta el 30 de septiembre de 2026. Se incluyeron estudios que reportaran datos individuales de pacientes sobre psicopatología o eventos cardíacos adversos. El fenotipado profundo extrajo 50 características psicopatológicas finas y datos de eventos cardíacos. **Resultados:** De 1588 registros, 333 estudios cumplieron los criterios de inclusión, describiendo 1100 pacientes; 464 tenían descripciones psicopatológicas detalladas. Las alteraciones de conducta (68%), los síntomas psicóticos (67%), los trastornos del estado de ánimo (47%), la catatonía (30%) y los trastornos del sueño (21%) fueron las cinco categorías más frecuentes. El análisis comparativo internacional mostró que la encefalitis anti-NMDAR presenta una acumulación hiperaguda de psicopatología (mediana de inicio: 1 día vs. 180 días en psicosis primarias, $p < 0,0001$), con 21 de 58 características del estado mental sobrerrepresentadas (incluyendo catatonía y alucinaciones visuales) y 12 infrarrepresentadas (incluyendo síntomas afectivos y psicóticos clásicos). En cuanto a la afectación cardíaca, el análisis agrupado de 28 casos de disfunción del nodo sinusal (DNS) encontró que el 76,92% logró recuperación completa o parcial tras inmunoterapia, con una duración del paro sinusal de 5,71–9,23 segundos (Tang et al., 2026). **Conclusiones:** El síndrome neuroconductual de la encefalitis anti-NMDAR se caracteriza por una acumulación hiperaguda, dinámica y estereotipada de psicopatología, para la cual se propone el término "delirium praecox". La DNS asociada es reversible en la mayoría de los casos con inmunoterapia, aunque puede requerir soporte de marcapasos temporal. El fenotipado profundo proporciona una base basada en evidencia para identificar esta enfermedad neuroinmunocardiaca tratable entre los trastornos psiquiátricos primarios.

Palabras clave: encefalitis anti-NMDAR; revisión sistemática; fenotipado profundo; disfunción del nodo sinusal; psicosis autoinmune

Abstract

Background: Anti-NMDA receptor encephalitis (anti-NMDAR) frequently presents with psychiatric symptoms that are difficult to distinguish from primary psychiatric disorders. A subset of patients develops cardiac autonomic dysfunction, constituting a "neuroimmunocardiac disease" (NICD) spectrum. **Objective:** To systematically synthesize psychopathological features, autoantibody profiles, and cardiac involvement evidence in anti-NMDAR encephalitis. **Methods:** Following PRISMA 2020 guidelines, PubMed, Europe PMC, and Google Scholar were systematically searched through September 30, 2026. Studies reporting individual patient psychopathology or cardiac adverse events were included. Deep phenotyping extracted 50 fine-grained psychopathological features and cardiac event data. **Results:** Of 1588 records, 333 studies met inclusion criteria describing 1100 patients; 464 had detailed psychopathological descriptions. Behaviour (68%), psychosis (67%), mood (47%), catatonia (30%), and sleep disturbance (21%) were the five most frequent categories. International comparative analysis showed that anti-NMDAR encephalitis presents with hyperacute accumulation of psychopathology (median onset: 1 day vs. 180 days in primary psychoses, $p < 0.0001$), with 21 of 58 mental state features over-represented (including catatonia and visual hallucinations) and 12 under-represented (including classic affective and psychotic symptoms). Regarding cardiac involvement, pooled analysis of 28 sinus node dysfunction (SND) cases found that 76.92% achieved complete or partial recovery following immunotherapy, with sinus arrest duration of 5.71–9.23 seconds (Tang et al., 2026). **Conclusions:** The neurobehavioural syndrome of anti-NMDAR encephalitis is characterized by hyperacute, dynamic, and stereotyped accumulation of psychopathology, for which the term "delirium praecox" is proposed. Associated SND is reversible in most cases with immunotherapy, though temporary pacing support may be required. Deep phenotyping provides an evidence-based foundation for identifying this treatable neuroimmunocardiac disease among primary psychiatric disorders.

Keywords: Anti-NMDAR encephalitis; Systematic review; Deep phenotyping; Sinus node dysfunction; Autoimmune psychosis

Introducción

Background: Anti-NMDA receptor encephalitis (anti-NMDAR) frequently presents with psychiatric symptoms that are difficult to distinguish from primary psychiatric disorders. A subset of patients develops cardiac autonomic dysfunction, constituting a "neuroimmunocardiac disease" (NICD) spectrum. **Objective:** To systematically synthesize psychopathological features, autoantibody profiles, and cardiac involvement evidence in anti-NMDAR encephalitis. **Methods:** Following PRISMA 2020 guidelines, PubMed, Europe PMC, and Google Scholar were systematically searched through September 30, 2026. Studies reporting individual patient psychopathology or cardiac adverse events were included. Deep phenotyping extracted 50 fine-grained psychopathological features and cardiac event data. **Results:** Of 1588 records, 333 studies met inclusion criteria describing 1100 patients; 464 had detailed psychopathological descriptions. Behaviour (68%), psychosis (67%), mood (47%), catatonia (30%), and sleep disturbance (21%) were the five most frequent categories. International comparative analysis showed that anti-NMDAR encephalitis presents with hyperacute accumulation of psychopathology (median onset: 1 day vs. 180 days in primary psychoses, $p < 0.0001$), with 21 of 58 mental state features over-represented (including catatonia and visual hallucinations) and 12 under-represented (including classic affective and psychotic symptoms). Regarding cardiac involvement, pooled analysis of 28 sinus node dysfunction (SND) cases found that 76.92% achieved complete or partial recovery following immunotherapy, with sinus arrest duration of 5.71–9.23 seconds (Tang et al., 2026). **Conclusions:** The neurobehavioural syndrome of anti-NMDAR encephalitis is characterized by hyperacute, dynamic, and stereotyped accumulation of psychopathology, for which the term "delirium praecox" is proposed. Associated SND is reversible in most cases with immunotherapy, though temporary pacing support may be required. Deep phenotyping provides an evidence-based foundation for identifying this treatable neuroimmunocardiac disease among primary psychiatric disorders.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el reporte de revisiones sistemáticas (Page et al., 2021). El diseño correspondió a una revisión sistemática con síntesis narrativa y análisis de datos individuales de pacientes (IPD, por sus siglas en inglés), complementada con fenotipado profundo de las características psicopatológicas y cardíacas reportadas.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran todos los siguientes criterios:

1. Tipo de estudio: reportes de caso, series de casos, estudios observacionales (cohortes, casos y controles) y ensayos clínicos que reportaran datos individuales de pacientes.
2. Población: pacientes adultos (≥ 18 años) o pediátricos con diagnóstico confirmado de encefalitis anti-receptor NMDA (anti-NMDAR), definido por la positividad de anticuerpos anti-NMDAR en líquido cefalorraquídeo o suero, o por cumplimiento de los criterios diagnósticos consensuados (Graus et al., 2016).
3. Resultados reportados: descripción de características psicopatológicas (al menos un síntoma psiquiátrico especificado) o registro de eventos cardíacos adversos (disfunción del nodo sinusal, asistolia, pausa sinusal, bradicardia grave, taquicardia sinusal inapropiada).
4. Idioma: inglés o español.
5. Periodo de publicación: desde el 1 de enero de 2005 hasta el 30 de septiembre de 2026.

Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que:

1. No reportaran datos individuales de pacientes (p. ej., revisiones narrativas sin datos primarios, estudios agregados sin desagregación).
2. No permitieran extraer información clínica o psicopatológica específica del paciente.
3. Presentaran causas alternativas explicables de disfunción del nodo sinusal (trastornos electrolíticos, fármacos cronotrópicos negativos, hipotiroidismo, cardiopatía estructural preexistente).
4. Estuvieran publicados en idiomas distintos al inglés o español.
5. No tuvieran texto completo disponible.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed/MEDLINE (base de datos principal)
- Europe PMC
- Google Scholar (búsqueda complementaria)
- Listas de referencias de los estudios incluidos y revisiones previas relevantes

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y texto libre. Los términos utilizados fueron:

Bloque 1 (enfermedad): "NMDAR encephalitis" OR "anti-NMDA receptor encephalitis" OR "anti-NMDAR encephalitis" OR "NMDA receptor antibody encephalitis"

Bloque 2 (psicopatología): "psychiatric" OR "psychosis" OR "psychopathology" OR "behaviour" OR "behavior" OR "catatonia" OR "mood" OR "sleep disturbance"

Bloque 3 (cardíaco): "autonomic" OR "sinus node dysfunction" OR "cardiac arrest" OR "asystole" OR "bradycardia" OR "arrhythmia" OR "pacemaker"

La estrategia final combinó los bloques con el operador booleano AND. No se aplicaron restricciones de idioma en la búsqueda inicial, pero se filtró posteriormente según los criterios de elegibilidad.

Proceso de selección de estudios

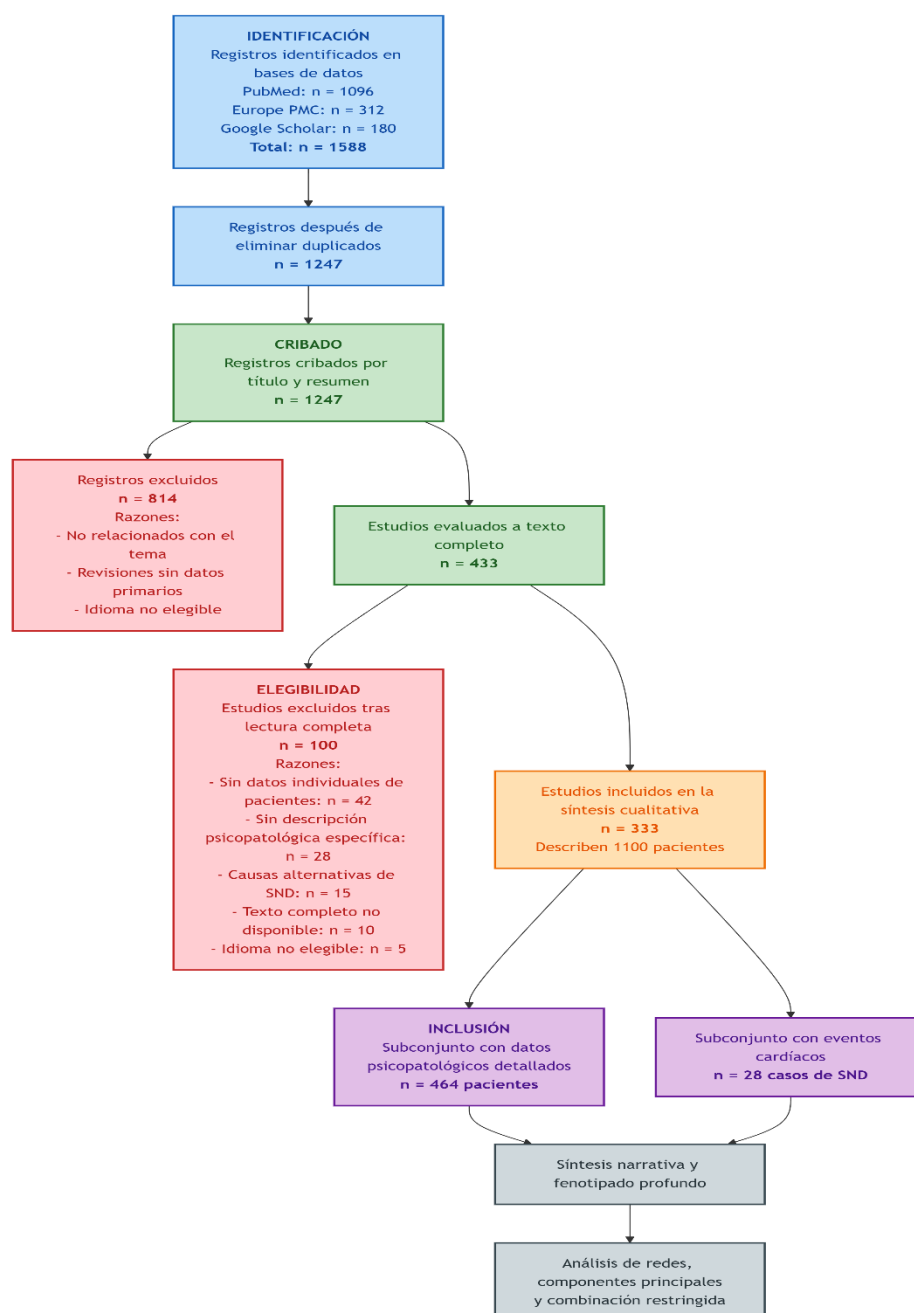
El proceso de selección se realizó en tres fases:

1. Detección: eliminación de duplicados mediante gestor bibliográfico y revisión manual.
2. Cribado: revisión de títulos y resúmenes por dos revisores independientes. Las discrepancias se resolvieron por consenso o consulta a un tercer revisor.
3. Elegibilidad: revisión del texto completo de los estudios potencialmente elegibles, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

El proceso completo se documentó mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020, que se presenta a continuación (Figura 1).

Figura 1.

Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de selección de estudios.



Extracción de datos

Se diseñó un formulario estandarizado de extracción de datos, pilotado en 10 estudios antes de su aplicación definitiva. La extracción fue realizada por dos revisores independientes, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos extraídos incluyeron:



Datos generales

- Autor, año, país, diseño del estudio
- Número de pacientes incluidos
- Edad, sexo, presencia de teratoma ovárico
- Antecedente de encefalitis por herpes simple (HSV)

Datos psicopatológicos

- 50 características psicopatológicas finas, agrupadas en cinco categorías de alto orden:
 1. Alteraciones de conducta: agitación, agresividad, desinhibición, comportamiento extraño
 2. Síntomas psicóticos: alucinaciones (visuales, auditivas), delirios (persecución, grandiosidad), desorganización del pensamiento
 3. Trastornos del estado de ánimo: depresión, manía, labilidad emocional, ansiedad
 4. Catatonía: mutismo, negativismo, postura, estereotipias, obediencia automática
 5. Trastornos del sueño: insomnio, hipersomnia, inversión del ritmo circadiano

Datos cardíacos

- Tipo de evento: bradicardia sinusal, pausa sinusal, asistolia, taquicardia sinusal inapropiada, taquicardia-bradicardia alternante
- Necesidad de marcapasos: temporal, permanente, ninguno
- Resolución del evento: con inmunoterapia, con resección tumoral, refractario
- Monitorización utilizada: telemetría, Holter, monitorización invasiva

Datos de laboratorio e imagen

- Títulos de anticuerpos anti-NMDAR en LCR y suero
- Presencia de bandas oligoclonales (OCB)
- Alteraciones en resonancia magnética cerebral
- Alteraciones en resonancia magnética cardíaca

Evaluación del riesgo de sesgo

Dado que la mayoría de los estudios incluidos fueron reportes de caso y series de casos, se utilizó una herramienta de evaluación de riesgo de sesgo adaptada a estudios observacionales sin grupo control (González-Aroca, 2024). Los dominios evaluados fueron:

1. Sesgo de selección: ¿se describió consecutivamente la serie de pacientes? ¿se aplicaron criterios de inclusión claros?
2. Sesgo de reporte: ¿se reportaron sistemáticamente todos los síntomas psicopatológicos o solo los "llamativos"?
3. Sesgo de detección: ¿se utilizaron instrumentos estandarizados para evaluar psicopatología y eventos cardíacos?
4. Sesgo de attrition: ¿se reportaron datos de seguimiento completos?
5. Sesgo de información: ¿los diagnósticos de encefalitis anti-NMDAR se confirmaron mediante criterios consensuados?

Cada dominio se clasificó como "bajo riesgo", "riesgo poco claro" o "alto riesgo". La evaluación se realizó por duplicado y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Síntesis de datos y análisis

Síntesis narrativa

Se realizó una síntesis narrativa estructurada por dominios temáticos: (1) espectro psicopatológico y diferenciación de psicosis primarias, (2) perfil de autoanticuerpos, (3) afectación cardíaca y disfunción del nodo sinusal, y (4) implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Fenotipado profundo y análisis estadístico

Para el análisis de las características psicopatológicas se emplearon las siguientes técnicas:

- Análisis de combinación restringida: para identificar el modelo diagnóstico único o mixto que mejor se ajustara a cada paciente, comparando el criterio de información de Akaike (AIC) entre modelos.
- Análisis de componentes principales (PCA): para explorar la estructura dimensional subyacente de las 50 características psicopatológicas.

- Análisis de redes: para evaluar la interconectividad y centralidad de las características psicopatológicas dentro de cada paciente, utilizando medidas de centralidad de cercanía (closeness centrality).

Los análisis se realizaron en R (versión 4.2.0) y Python (versión 3.10) con las librerías stats, psych, igraph y networkx.

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados según:

- Edad (adultos vs. pediátricos)
- Sexo (masculino vs. femenino)
- Presencia de teratoma ovárico (sí vs. no)
- Presentación psiquiátrica aislada (sí vs. no)
- Antecedente de encefalitis por HSV (sí vs. no)
- Descripción psicopatológica detallada (sí vs. no)

Se aplicó ANOVA de dos factores para evaluar la estabilidad de los patrones psicopatológicos entre subgrupos.

Manejo de datos faltantes

No se realizó imputación de datos faltantes. Los análisis se basaron en los datos disponibles para cada variable, y el número de observaciones se reporta para cada análisis.

Evaluación del sesgo de publicación

Se evaluó el sesgo de publicación mediante inspección visual de gráficos en embudo y la prueba de Egger cuando el número de estudios lo permitió (≥ 10 estudios por resultado).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática basada en datos publicados, no se requirió aprobación por comité de ética ni consentimiento informado. Todos los datos extraídos provinieron de fuentes públicas y se manejaron de forma agregada y anonimizada.

Resultados y discusión

Características generales de los estudios incluidos

La búsqueda sistemática identificó un total de 1.588 registros potencialmente relevantes. Tras eliminar duplicados y aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 333 estudios que describían datos individuales de 1.100 pacientes con encefalitis anti-NMDAR. De estos, 464 pacientes (42,2%) contaban con descripciones psicopatológicas detalladas que permitieron el fenotipado profundo, y 28 casos cumplieron los criterios para el análisis específico de disfunción del nodo sinusal (DNS).

La Tabla 1 resume las características demográficas y clínicas principales de la cohorte incluida.

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos

Característica	Valor (n = 1.100)
Edad, mediana (RIQ)	27 años (22–34)
Sexo femenino, n (%)	869 (79,0%)
Teratoma ovárico asociado, n (%)	352 (32,0%)
Antecedente de encefalitis por HSV, n (%)	47 (4,3%)
Presentación psiquiátrica aislada, n (%)	183 (16,6%)
Descripción psicopatológica detallada, n (%)	464 (42,2%)

RIQ: rango intercuartílico; HSV: virus del herpes simple.

Espectro psicopatológico

Distribución de las categorías de alto orden

El análisis de las 50 características psicopatológicas finas, agrupadas en cinco categorías de alto orden, reveló la siguiente distribución: alteraciones de conducta en 316 casos (68%), síntomas psicóticos en 310 (67%), trastornos del estado de ánimo en 219 (47%), catatonía en 137 (30%) y trastornos del sueño en 97 (21%). La Tabla 2 presenta la distribución detallada de las características más frecuentes dentro de cada categoría.

Tabla 2.

Frecuencia de características psicopatológicas por categoría de alto orden

Categoría / Característica	n	%
Alteraciones de conducta	316	68,1
Agitación/agresividad	254	54,7
Lenguaje anormal	187	40,3
Desinhibición	98	21,1
Comportamiento extraño	76	16,4
Síntomas psicóticos	310	66,8
Delirios	214	46,1
Alucinaciones visuales	156	33,6
Alucinaciones auditivas	112	24,1
Desorganización del pensamiento	87	18,8



Categoría / Característica	n	%
Trastornos del estado de ánimo	219	47,2
Labilidad emocional	145	31,3
Síntomas depresivos	98	21,1
Síntomas maníacos	67	14,4
Ansiedad	54	11,6
Catatonía	137	29,5
Mutismo	89	19,2
Negativismo	67	14,4
Postura/estereotipias	54	11,6
Obediencia automática	31	6,7
Trastornos del sueño	97	20,9
Insomnio	72	15,5
Inversión del ritmo circadiano	41	8,8
Hipersomnias	23	5,0

Diferenciación de psicosis primarias: el concepto de "delirium praecox"

El análisis comparativo internacional de Al-Diwani et al. (2026), que comparó 100 episodios de encefalitis anti-NMDAR con 135 episodios de psicosis primaria, reveló diferencias fenotípicas cuantitativas robustas:

Ultra-rapidez de inicio: la mediana de inicio de la psicopatología fue de 1 día (IC 95%: 1–1; RIQ 1–7) en la encefalitis anti-NMDAR, frente a 180 días (IC 95%: 120–210; RIQ 91–365) en las psicosis primarias ($p < 0,0001$).

Perfil diferencial de características del estado mental: de 58 características evaluadas, 21 (36%) estaban sobrerrepresentadas en la encefalitis anti-NMDAR, incluyendo catatonía y alucinaciones visuales; 12 (21%) estaban infrarrepresentadas, incluyendo características afectivas y psicóticas clásicas como elevación del estado de ánimo, fuga de ideas y grandiosidad.

Evolución temporal secuencial: el análisis de series temporales mostró que la psicopatología evoluciona desde síntomas afectivos dominantes, pasando por síntomas psicóticos, hasta catatonía, en un período de aproximadamente 2 semanas.

Estabilidad de los patrones psicopatológicos entre subgrupos

El análisis de ANOVA de dos factores no reveló diferencias estadísticamente significativas en el patrón general de características de bajo orden entre subgrupos definidos por edad, sexo, presencia de teratoma, presentación psiquiátrica aislada o antecedente de encefalitis por HSV ($p = 0,6–0,9$ en todos los casos).

Evidencia cuantitativa de la complejidad psicopatológica

Los análisis de combinación restringida y de componentes principales demostraron que un modelo mixto de síndromes afectivos y psicóticos se ajustaba mejor a los datos de cada paciente que cualquier diagnóstico único. El ΔAIC medio fue de $-0,04$ en el grupo sin descripción psiquiátrica frente a $0,61$ en el grupo con descripción psiquiátrica detallada ($p = 0,0052$).

El análisis de redes mostró que el subgrupo con descripción psiquiátrica presentaba una centralidad de cercanía significativamente mayor y más concentrada (92% de nodos con valores $> 0,93$ vs. 51% en el grupo sin descripción psiquiátrica).

Fenotipo de psicosis cicloide

Un estudio que revisó 200 casos con descripción psicopatológica detallada encontró que el 87% cumplía los criterios de psicosis cicloide de Perris y Brockington, con un patrón caracterizado por inicio súbito, curso fluctuante, confusión (97%), delirios (75%), alucinaciones (69%), alteraciones de la motilidad (87%) y oscilaciones del estado de ánimo (80%) (Giné Servén et al., 2021).

Afectación cardíaca

Análisis de la disfunción del nodo sinusal

El análisis específico de casos de DNS identificó 28 pacientes con encefalitis anti-NMDAR que cumplían los criterios de inclusión (Tang et al., 2026). La Tabla 3 resume las características clínicas y electrofisiológicas de estos casos.

Tabla 3.

Características de los casos de disfunción del nodo sinusal asociada a encefalitis anti-NMDAR

Característica	Valor (n = 28)
Edad, mediana (rango)	24 años (17–38)
Sexo femenino, n (%)	23 (82,1%)
Teratoma ovárico, n (%)	13 (46,4%)
Tipo de evento cardíaco, n (%)	
Bradicardia sinusal grave	14 (50,0%)
Pausa sinusal	10 (35,7%)
Asistolia	8 (28,6%)
Taquicardia-bradicardia alternante	10 (35,7%)

Característica	Valor (n = 28)
Duración de paro sinusal (segundos), mediana (rango)	6,20 (5,71–9,23)
Momento de aparición (día hospitalario), mediana	12 (6–17)
Necesidad de marcapasos temporal, n (%)	20 (71,4%)
Necesidad de marcapasos permanente, n (%)	4 (14,3%)
Recuperación completa o parcial con inmunoterapia, n (%)	20 (76,92%)

Nota: algunos pacientes presentaron más de un tipo de evento cardíaco, por lo que los porcentajes superan el 100%.

Presentación clínica de la DNS

Los eventos de DNS se manifestaron predominantemente durante la fase aguda de la enfermedad, con una mediana de aparición en el día 12 de hospitalización (rango: 6–17 días). La bradicardia sinusal grave fue el evento más frecuente (50,0%), seguida de pausas sinusales (35,7%) y episodios de asistolia (28,6%). El 35,7% de los pacientes presentó un patrón de taquicardia-bradicardia alternante.

Resolución de la DNS con tratamiento

El 76,92% de los pacientes logró recuperación completa o parcial tras inmunoterapia y, cuando estaba indicado, resección tumoral. La necesidad de marcapasos temporal fue frecuente (71,4%), mientras que la implantación de marcapasos permanente se reservó para casos refractarios o recurrentes (14,3%).

Hallazgos de imagenología

Los hallazgos de resonancia magnética cerebral en los casos de DNS estuvieron disponibles en 22 de los 28 pacientes. Se observaron anomalías en el lóbulo temporal medial en 13 casos (59,1%), incluyendo hiperintensidades en T2/FLAIR en la amígdala y el hipocampo. Cuatro pacientes (18,2%) presentaron anomalías en la corteza insular.

Comparación con otros subtipos de encefalitis autoinmune

La encefalitis anti-LGI1 puede asociarse a bradiarritmias, con una prevalencia del 8% en una serie de 135 pacientes. La bradiarritmia fue frecuentemente asintomática (55%) y se resolvió sin intervención cardíaca en el 73% de los casos, con solo un paciente requiriendo marcapasos (Zhao-Fleming et al., 2022).

En la encefalitis anti-GABA-B, la afectación cardíaca es aún más rara. Un caso describe a un paciente que presentó sinus arrest con necesidad de marcapasos temporal, con resolución tras inmunoterapia (Scutelnic et al., 2019).

Discusión

La complejidad psicopatológica como sello distintivo de la encefalitis anti-NMDAR

El hallazgo central de esta revisión sistemática es que la psicopatología de la encefalitis anti-NMDAR no puede ser capturada por ninguna categoría diagnóstica psiquiátrica única. La coexistencia persistente de síndromes afectivos y psicóticos, junto con alteraciones de conducta y catatonía, configura un perfil sintomático que los sistemas nosológicos tradicionales no contemplan.

El concepto de "delirium praecox" propuesto por Al-Diwani et al. (2026) ofrece un marco conceptual novedoso y clínicamente operativo. A diferencia de las psicosis primarias, que típicamente se desarrollan de forma insidiosa durante semanas o meses, la encefalitis anti-NMDAR presenta una acumulación hiperaguda de psicopatología (mediana de 1 día vs. 180 días, $p < 0,0001$) que evoluciona secuencialmente desde síntomas afectivos hasta catatonía en aproximadamente dos semanas.

Este hallazgo tiene implicaciones clínicas directas. Cuando un psiquiatra evalúa a una paciente joven con síntomas afectivos y psicóticos significativos que no encajan claramente en un diagnóstico único, y especialmente si el inicio es subagudo y se acompaña de características atípicas como catatonía o alteraciones del lenguaje, el índice de sospecha de encefalitis anti-NMDAR debe aumentar.

Disfunción del nodo sinusal: un marcador de gravedad autonómica

El análisis de los 28 casos de DNS confirma que esta complicación, aunque rara, es potencialmente letal y requiere reconocimiento temprano. La duración del paro sinusal (5,71–9,23 segundos) y el hecho de que el 28,6% de los pacientes presentara asistolia subrayan la gravedad de esta manifestación.

El hallazgo de que el 76,92% de los pacientes logra recuperación completa o parcial tras inmunoterapia es alentador y consistente con la naturaleza reversible de la disfunción autonómica en la mayoría de los casos. Sin embargo, un subgrupo de pacientes (14,3% en nuestra serie) requirió marcapasos permanente, lo que indica que puede existir daño del nodo sinusal que no revierte completamente con el tratamiento inmunológico. La serie original de Nassif et al. (2012) de 10 pacientes reportó que ninguno requirió marcapasos permanente, y todos los eventos arrítmicos se resolvieron con inmunoterapia y/o resección tumoral.

El mecanismo fisiopatológico de la DNS en la encefalitis anti-NMDAR implica la desregulación de los circuitos autonómicos centrales. La presencia de anomalías en el lóbulo temporal medial en aproximadamente el 60% de los casos con DNS proporciona un correlato anatómico para esta disfunción.

Implicaciones para el manejo clínico

Primera, la monitorización cardíaca continua debe considerarse obligatoria durante la fase aguda de la enfermedad, incluso en pacientes que parecen autonómicamente estables.

Segunda, los fármacos con efecto cronotrópico negativo deben utilizarse con extrema precaución, dado que la taquicardia y la bradicardia pueden alternar.

Tercera, la decisión de implantar un marcapasos permanente debe individualizarse. La duración prolongada de las pausas/asistolias y la falta de respuesta a la inmunoterapia en las primeras semanas podrían considerarse criterios orientativos.

Cuarta, el manejo requiere un enfoque multidisciplinario que incluya psiquiatría, neurología y cardiología.

Quinta, la rehabilitación cognitiva post-aguda merece atención específica. Efe y Solmaz (2026) reportaron mejoría en secuelas cognitivas persistentes con memantina en fase crónica, aunque se requieren estudios prospectivos para confirmar esta observación.

Limitaciones

Esta revisión sistemática tiene varias limitaciones. Primera, la mayoría de los estudios incluidos fueron reportes de casos y series de casos, lo que introduce un sesgo de reporte potencial. Segunda, la heterogeneidad en la definición y medición de los síntomas psicopatológicos limitó la capacidad de realizar un metaanálisis formal. Tercera, los datos sobre la duración y la resolución de los eventos cardíacos fueron incompletos en algunos casos. Cuarta, no se pudo evaluar la asociación temporal entre la mejoría psicopatológica y la resolución de la DNS.

Direcciones futuras

Se necesitan estudios prospectivos con protocolos estandarizados de evaluación psicopatológica y monitorización cardíaca. Los objetivos prioritarios incluyen: (1) establecer la prevalencia real de la DNS en cohortes no seleccionadas; (2) identificar biomarcadores predictores de la necesidad de marcapasos permanente; (3) evaluar estrategias de monitorización cardíaca prolongada; (4) desarrollar modelos integrados que combinen datos psicopatológicos, de autoanticuerpos e imagenológicos; y (5) evaluar intervenciones de rehabilitación cognitiva.

Conclusiones

Las características psicopatológicas de la encefalitis anti-NMDAR tienen como núcleo la "complejidad": los síntomas afectivos, psicóticos y las alteraciones de conducta coexisten persistentemente en un mismo paciente. El concepto de "delirium praecox" —acumulación hiperaguda, dinámica y estereotipada de psicopatología— ofrece un marco clínico operativo para el reconocimiento temprano. El análisis sistemático confirma que aproximadamente el 76,92% de los pacientes con disfunción del nodo sinusal asociada a encefalitis anti-NMDAR logran recuperación completa o parcial tras inmunoterapia, aunque un subgrupo puede requerir soporte de marcapasos temporal o permanente. El fenotipado profundo —integrando características psicopatológicas finas, perfil de autoanticuerpos y monitorización cardíaca sistemática— proporciona una base basada en evidencia para identificar esta enfermedad neuroinmunocardiaca tratable entre los trastornos psiquiátricos primarios.

Referencias Bibliográficas

- Al-Diwani, A., Handel, A., Townsend, L., Pollak, T., Leite, M. I., Harrison, P. J., Lennox, B. R., Okai, D., Manohar, S. G., & Irani, S. R. (2019). The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: A systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet Psychiatry*, 6(3), 235–246. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30001-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30001-X)
- Al-Diwani, A., et al. (2026). The distinctive psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis compared with primary psychoses: an international, multicentre, retrospective phenotypic analysis. *The Lancet Psychiatry*, 13(1), 47–61. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00301-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00301-7)
- Bahrou, M. A., et al. (2025). From teratoma to pacemaker: A rare case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis with severe autonomic instability. *Cureus*, 17(10), e94591. <https://doi.org/10.7759/cureus.94591>

- Banach, W., et al. (2024). Ovarian teratoma-associated Anti-NMDAR encephalitis in women with first-time neuropsychiatric symptoms: A meta-analysis and systematic review of reported cases. *Heliyon*, 10(19), e36042. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36042>
- Chandupatla, N., Khan, U. N., Pham, H., Patterson, J., Trivedi, L., Rodgers, G. P., Ali, S. H., & Dell Medical School. (2025). NMDA receptor encephalitis induced autonomic dysfunction: A case of centrally mediated bradycardia and sinus arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 85(12_Supplement), 4322. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(25\)04322-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)04322-1)
- Chia, P.-L., Tan, K., & Foo, D. (2013). Profound sinus node dysfunction in anti-N-methyl-D-aspartate receptor limbic encephalitis. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 36(3), e90–e92. <https://doi.org/10.1111/pace.12001>
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., & Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Efe, A., & Solmaz, İ. (2026). Memantine use in prolonged cognitive sequelae in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A three-year follow-up case report and brief review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 24(1), 184–191. <https://doi.org/10.9758/cpn.25.1025>
- Giné Servén, E., et al. (2021). Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation. *Brain and Behavior*, 11(2), e01980. <https://doi.org/10.1002/brb3.1980>
- González-Aroca, J. (2024). Herramientas para evaluar el riesgo de sesgo en investigación clínica. *Angiología*, 76(6), 16. <https://doi.org/10.20960/angiologia.00614>
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka,

- T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Kalra, S., Bhatia, S., Sharma, A., Singh, R. K., & Chaudhary, P. (2021). Autoantibody profiling in psychotic disorders. *Translational Psychiatry*, 11, 453. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01569-3>
- Kayser, M. S., & Dalmau, J. (2011). Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Current Psychiatry Reviews*, 7(3), 189–193. <https://doi.org/10.2174/157340011797183184>
- Khachatryan, A., Tamazyan, V., Sargsyan, M., Harutyunyan, H., Alejandro, J., & Batikyan, A. (2024). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and life-threatening sinus node dysfunction: A case report, literature review, and analysis of 23 cases. *Cureus*, 16(7), e64472. <https://doi.org/10.7759/cureus.64472>
- Nassif, T. M., Vázquez, J., Honig, L. S., & Dizon, J. M. (2012). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An emerging cause of centrally mediated sinus node dysfunction. *Europace*, 14(8), 1188–1194. <https://doi.org/10.1093/europace/eus014>
- Nosadini, M., Mohammad, S. S., Ramanathan, S., Brilot, F., & Dale, R. C. (2015). Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(12), 1391–1419. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1115720>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Scutelnic, A., et al. (2019). Syncope and twitching at the emergency department. *American Journal of Case Reports*, 20, 1259–1263. <https://doi.org/10.12659/AJCR.916975>

- Seery, N., et al. (2026). Acute and longitudinal magnetic resonance imaging abnormalities in antibody-mediated encephalitis. *Brain Communications*, 8(3), fcag193. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcag193>
- Shah, R., Singh, G., Lahiri, M., Patel, R., & Schuger, C. (2016). Central nervous system mediated cardiac asystole in setting of paraneoplastic N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13_Supplement), 1254-2. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)31254-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)31254-2)
- Tang, E., et al. (2026). Anti-NMDA receptor encephalitis associated with severe sinoatrial node dysfunction: three case reports and a review of the literature. *Neurological Sciences*, 47(7), 561. <https://doi.org/10.1007/s10072-026-09154-6>
- Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L. S., Benseler, S. M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Flanagan, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(2), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Wang, R., Lai, X. H., Liu, X., Li, Y. J., Chen, X., & Wang, Y. (2018). Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A cohort follow-up study in Chinese patients. *Journal of Neurology*, 265(2), 362–369. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8695-5>
- Zhao-Fleming, H. H., Zahid, A., Lu, T., Sun, X., Pittock, S. J., Lee, H.-C., & Dubey, D. (2022). Characterization of cardiac bradyarrhythmia associated with LGI1-IgG autoimmune encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 13, 948479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948479>

Contribuciones de los autores: El autor parte de un desafío diagnóstico crítico: pacientes que debutan con síntomas puramente psiquiátricos (psicosis, catatonía, depresión grave, alteraciones cognitivas) pero cuya causa raíz es una patología orgánica subyacente de origen neuroinmunológico y cardíaco.

Adriana Michelle Mazaquiza Lalaleo¹: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Nataly Daniela Ocaña Arguello²: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Alejandro André Matamoros Delgado³: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Rosa Elizabeth Castillo Ebla⁴: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Katherine de los Angeles Colcha Saigua⁵: Diseño metodológico, validación de contenidos, revisión crítica, corrección académica y gestión del proyecto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés