TRABAJO DE FIN DE GRADO

CAMBIO DE PARADIGMA EN LA PSICOSIS AUTOINMUNE:

EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO COMO MODELO NO SINÁPTICO Y PROPUESTA DE ENSAYO CLÍNICO CON WARFARINA

Grado en Medicina

Año académico 2025-2026

Autora: Paula Gràcia Rodríguez

Tutor: Dr. Jose Antonio Ramos Quiroga

Facultad de Medicina UAB - Unidad Docente Vall d'Hebron

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Ramos por guiarme en la realización del trabajo. Asimismo, a la Dra. Arteaga por hacerme esta bonita propuesta, gracias a la cual he podido adentrarme en el fascinante campo de la inmunopsiquiatría.

Quisiera también agradecer a mis padres, Francisco y M.ª Carmen, por su apoyo incondicional durante toda esta etapa académica y vital. Sin ellos, no sería quien soy a día de hoy.

A mi hermana, Laia; a mi compañero de vida, Stefano; y, especialmente, a ti, Kitty. Aunque ya no estés entre nosotros, este trabajo es todo tuyo.

RESUMEN

Antecedentes: La psicosis autoinmune (PA) es una entidad clínica emergente en la que los síntomas psiquiátricos están impulsados por mecanismos mediados por el sistema inmunitario. El síndrome antifosfolípido (SAF) se ha propuesto como un modelo no sináptico de PA, en el que los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) pueden alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e inducir neuroinflamación incluso en ausencia de trombosis sistémica.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de una terapia combinada con warfarina y risperidona, en comparación con la monoterapia con risperidona, en pacientes con psicosis y aPL presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sin SAF clínico.

Métodos: Se llevará a cabo un estudio piloto de fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (prueba de concepto). Ochenta pacientes serán asignados al azar (1:1) para recibir terapia combinada (warfarina, con un objetivo de INR de 2,0-3,0, más risperidona) o monoterapia con risperidona más placebo. El resultado primario será la mejoría clínica medida por el cambio en la puntuación total de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) a lo largo de 12 semanas.

Resultados esperados: Se espera que el grupo experimental muestre una reducción clínicamente significativa de los síntomas psicóticos (≥10 puntos en la escala PANSS) en comparación con el grupo control. Además, se anticipa una mayor prevalencia de lesiones de la sustancia blanca subcortical en la resonancia magnética en pacientes aPL+, lo que respaldaría una fisiopatología orgánica de tipo vasculo-inflamatorio. Se prevé que el tratamiento combinado mantenga un perfil de seguridad aceptable con un control estrecho del INR.

Conclusiones: Este estudio representa un primer paso hacia la psiquiatría de precisión en la psicosis autoinmune. Si tiene éxito, podría validar un cambio de paradigma en el manejo de la PA asociada a anticuerpos antifosfolípidos, sugiriendo que abordar el mecanismo orgánico subyacente es más eficaz que un tratamiento meramente sintomático.

Palabras clave: Psicosis autoinmune, síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, warfarina, neuropsiquiatría, psiquiatría de precisión.

RESUM

Antecedents: La psicosi autoimmune (PA) és una entitat clínica emergent en què els símptomes psiquiàtrics estan impulsats per mecanismes mediats pel sistema immunitari. La síndrome antifosfolipídica (SAF) s'ha proposat com un model no sinàptic de PA, en el qual els anticossos antifosfolipídics (aPL) poden alterar la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica i induir neuroinflamació fins i tot en absència de trombosi sistèmica.

Objectiu: Avaluar l'eficàcia i la seguretat d'una teràpia combinada amb warfarina i risperidona, en comparació amb la monoteràpia amb risperidona, en pacients amb psicosi i aPL presents al líquid cefalorraquidi (LCR) sense SAF clínic.

Mètodes: Es durà a terme un estudi pilot de fase II, multicèntric, aleatoritzat i doble cec (prova de concepte). Vuitanta pacients seran assignats aleatòriament (1:1) per rebre teràpia combinada (warfarina, amb un objectiu d'INR de 2,0-3,0, més risperidona) o monoteràpia amb risperidona més placebo. El resultat primari serà la millora clínica mesurada pel canvi en la puntuació total de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) al llarg de 12 setmanes.

Resultats esperats: S'espera que el grup experimental mostri una reducció clínicament significativa dels símptomes psicòtics (≥10 punts a l'escala PANSS) en comparació amb el grup control. A més, s'anticipa una major prevalença de lesions de la substància blanca subcortical a la ressonància magnètica en pacients aPL+, fet que donaria suport a una fisiopatologia orgànica de tipus vasculo-inflamatori. Es preveu que el tractament combinat mantingui un perfil de seguretat acceptable amb un control estricte de l'INR.

Conclusions: Aquest estudi representa un primer pas cap a la psiquiatria de precisió en la psicosi autoimmune. Si té èxit, podria validar un canvi de paradigma en el maneig de la PA associada a anticossos antifosfolipídics, suggerint que abordar el mecanisme orgànic subjacent és més eficaç que un tractament merament simptomàtic.

Paraules clau: Psicosi autoimmune, síndrome antifosfolipídica, anticossos antifosfolipídics, warfarina, neuropsiquiatria, psiquiatria de precisió.

ABSTRACT

Background: Autoimmune psychosis (AP) is an emerging clinical entity where psychiatric symptoms are driven by immune-mediated mechanisms. The antiphospholipid syndrome (APS) has been proposed as a non-synaptic model of AP, where antibodies (aPL) may alter blood-brain barrier permeability and induce neuroinflammation even in the absence of systemic thrombosis.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a combined therapy of warfarin and risperidone compared to risperidone monotherapy in patients with psychosis and aPL present in cerebrospinal fluid (CSF) without clinical APS.

Methods: A phase II, multicenter, randomized, double-blind pilot study (proof of concept) will be conducted. Eighty patients will be randomized (1:1) to receive either combined therapy (warfarin with an INR goal of 2,0-3,0 plus risperidone) or risperidone monotherapy with placebo. The primary outcome is the clinical improvement measured by the change in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score over 12 weeks.

Expected results: The experimental group is expected to show a clinically significant reduction in psychotic symptoms (≥10 points on the PANSS scale) compared to the control group. Additionally, a higher prevalence of subcortical white matter lesions in MRI is anticipated in aPL+ patients, supporting an organic vascular-inflammatory pathophysiology. The combined treatment is expected to maintain an acceptable safety profile with close INR monitoring.

Conclusions: This study represents a first step toward precision psychiatry in autoimmune psychosis. If successful, it could validate a paradigm shift in the management of AP associated with antiphospholipid antibodies, suggesting that targeting the underlying organic mechanism is more effective than symptomatic treatment alone.

Keywords: Autoimmune psychosis, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, warfarin, neuropsychiatry, precision psychiatry.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO 8

1.1 Concepto de psicosis y delimitación clínica 8

1.2 Antecedentes históricos de la inmunopsiquiatría 8

1.3 Asociación entre psicosis y enfermedades autoinmunes 8

1.4 Emergencia del concepto de psicosis autoinmune (PA) 9

1.5 Bases neurobiológicas de la psicosis autoinmune 9

1.6 El síndrome antifosfolípido (SAF) como modelo no sináptico de PA 10

1.7 Abordaje diagnóstico y consenso internacional 11

2. JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA 12

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 12

3.1 Hipótesis principal 12

3.2 Hipótesis secundarias 12

3.3 Objetivo general 13

3.4 Objetivos secundarios 13

4. MATERIAL Y MÉTODOS 13

4.1 Diseño 13

4.2 Población 13

4.2.1 Criterios de inclusión 14

4.2.2 Criterios de exclusión 14

4.3 Reclutamiento y seguimiento 14

4.4 Cálculo del tamaño muestral 14

4.5 Variables 15

4.5.1 Variable principal (*primary outcome*) 16

4.5.2 Variables secundarias 16

4.6 Análisis estadístico 16

4.7 Seguridad y monitorización 17

4.8 Consideraciones éticas 17

4.9 Financiación 17

4.10 Cronograma 17

5. DISCUSIÓN 18

5.1 Resultados esperados 18

5.1.1 Resultado principal 18

5.1.2 Resultados secundarios 19

5.1.3 Síntesis interpretativa breve 20

5.2 Limitaciones 20

6. CONCLUSIONES 21

7. BIBLIOGRAFÍA 21

8. ANEXOS 23

Anexo 1: Señales de alerta (*red flags*) para la sospecha de psicosis autoinmune 23

Anexo 2: Criterios diagnósticos de psicosis autoinmune (Pollak et al., 2020) 24

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Concepto de psicosis y delimitación clínica

La psicosis constituye uno de los síndromes nucleares de la psiquiatría y puede presentarse tanto en trastornos psiquiátricos primarios como de forma secundaria a enfermedades neurológicas, sistémicas o inducidas por sustancias. Desde el punto de vista clínico, se define como un conjunto de signos y síntomas caracterizado fundamentalmente por una alteración del juicio de realidad, con preservación del nivel de conciencia.[1,2] Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, en su quinta edición (DSM-5), la psicosis no representa una entidad diagnóstica única, sino un síndrome transversal con etiologías diversas.[1]

Las manifestaciones clínicas de la psicosis se agrupan tradicionalmente en síntomas positivos y negativos. Entre los síntomas positivos destacan los delirios, definidos como creencias falsas firmemente sostenidas pese a la evidencia en contra; las alucinaciones, percepciones sin estímulo externo real, siendo las auditivas las más frecuentes; y el pensamiento desorganizado, que se manifiesta a través de alteraciones en la asociación de ideas y en la coherencia del discurso. Los síntomas negativos incluyen el aplanamiento afectivo, la avolición, la alogia, la anhedonia y la asocialidad, y se asocian a un peor pronóstico funcional.

1.2 Antecedentes históricos de la inmunopsiquiatría

La posible relación entre el sistema inmune y los trastornos psiquiátricos ha sido objeto de interés desde los inicios de la psiquiatría moderna.[3]

En la década de 1990, diversos estudios observaron una mayor prevalencia de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos en pacientes tratados con citoquinas proinflamatorias, así como niveles elevados de estas en determinados trastornos psiquiátricos.[4] Posteriormente, se identificaron factores ambientales como las infecciones, el estrés crónico o los traumas infantiles como posibles desencadenantes de una respuesta inflamatoria sostenida,[3, 4] lo que llevó a plantear su implicación en la patogénesis de la psicosis.

En este contexto, se han descrito episodios psicóticos asociados a infecciones virales, incluyendo casos posteriores a la infección por SARS-CoV-2.[5] Estos hallazgos han reforzado la hipótesis de que determinados procesos infecciosos podrían actuar como factores desencadenantes de una cascada inmunológica subyacente en individuos susceptibles, si bien la evidencia actual no permite establecer una relación causal definitiva.

1.3 Asociación entre psicosis y enfermedades autoinmunes

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con psicosis presentan una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en comparación con la población general.[3,4]

Un metaanálisis reciente evidenció una asociación significativa entre la psicosis y las enfermedades autoinmunes no neurológicas, con una razón de momios (OR) de 1,26. Estos datos apoyan la hipótesis de que, al menos en un subgrupo de casos, la psicosis podría estar relacionada con mecanismos inmunológicos sistémicos.

En determinadas enfermedades autoinmunes, la psicosis forma parte del espectro clínico. Un ejemplo paradigmático es el lupus eritematoso sistémico (LES), en el que se han descrito múltiples manifestaciones neuropsiquiátricas agrupadas bajo el término de neurolupus.[6,7]

1.4 Emergencia del concepto de psicosis autoinmune (PA)

El concepto de psicosis autoinmune surge a partir del reconocimiento de que determinados pacientes presentan síntomas psicóticos en asociación con autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales, especialmente en el contexto de las encefalitis autoinmunes.[2,8,9] En estos cuadros, los síntomas psiquiátricos pueden preceder o incluso constituir la manifestación clínica predominante.

Inicialmente, estos casos fueron considerados formas atípicas o incompletas de encefalitis autoinmune. Sin embargo, la acumulación de evidencia clínica y paraclínica sugiere que existe un subgrupo de pacientes con un fenotipo predominantemente psiquiátrico y una base inmunológica demostrable, sin afectación neurológica estructural evidente.[2,10] Este hecho ha llevado a proponer el término de psicosis autoinmune como una entidad clínica diferenciada, si bien todavía en proceso de definición.

1.5 Bases neurobiológicas de la psicosis autoinmune

La fisiopatología de la psicosis, tanto primaria como autoinmune, se explica actualmente mediante un modelo integrador que combina la hipótesis dopaminérgica clásica con la hipótesis glutamatérgica.[5] Ambas convergen en la disfunción del sistema mesocorticolímbico.

En condiciones fisiológicas, el glutamato actúa sobre los receptores NMDA situados en interneuronas GABAérgicas de la corteza prefrontal. La activación de estas interneuronas permite la liberación de GABA, que ejerce un control inhibidor sobre las neuronas piramidales glutamatérgicas. Este mecanismo regula indirectamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, manteniendo un equilibrio en la liberación de dopamina.

Cuando el receptor NMDA presenta una disfunción, este sistema regulador se altera. En la psicosis primaria, dicha disfunción se atribuye principalmente a factores genéticos. En la psicosis autoinmune, la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor NMDA provoca su internalización o bloqueo funcional.[8,11] En ambos casos, la consecuencia final es una

desinhibición de la vía dopaminérgica, que conduce a un estado de hiperdopaminergia responsable de los síntomas positivos característicos de la psicosis.[5,11]

Este modelo explica la eficacia clínica de los antipsicóticos antagonistas del receptor D2, así como la capacidad de los psicoestimulantes para inducir síntomas psicóticos, y proporciona un marco fisiopatológico común para las distintas formas de psicosis.

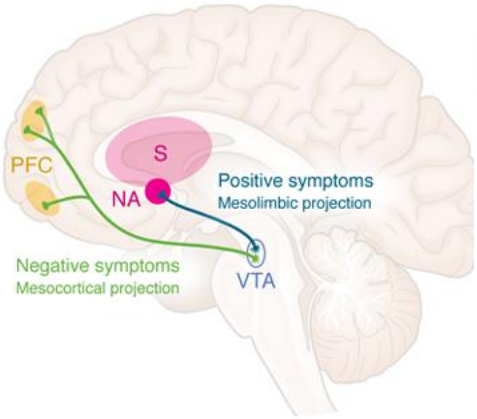

Figura 1. Hipótesis dopaminérgica de la psicosis.
Fuente: Cabrera-Maqueda et al. (2025).

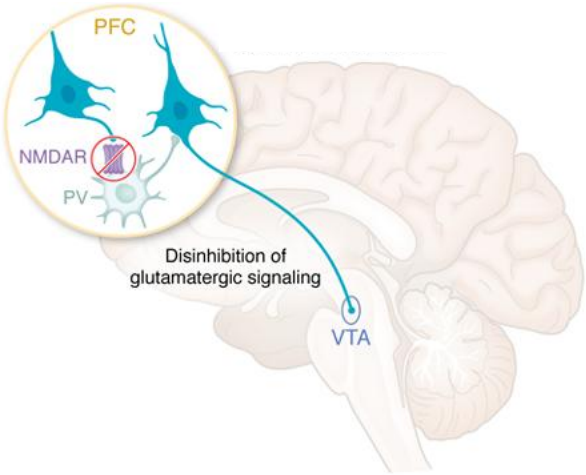

Figura 2. Hipótesis glutamatérgica de la psicosis.
Fuente: Cabrera-Maqueda et al. (2025).

1.6 El síndrome antifosfolípido (SAF) como modelo no sináptico de psicosis autoinmune

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por un estado protrombótico asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido.[12] Aunque clásicamente se ha descrito por sus manifestaciones trombóticas y obstétricas, el SAF presenta un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas, algunas de las cuales pueden aparecer en ausencia de eventos trombóticos evidentes.

Además del mecanismo trombótico,[13,14] se ha propuesto un modelo no trombótico para explicar la afectación del sistema nervioso central (SNC). En este modelo, los anticuerpos antifosfolípido interactúan con las células endoteliales cerebrales, inducen un estado inflamatorio local y alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.[15,16] Este aumento de permeabilidad permitiría el paso de autoanticuerpos al parénquima cerebral, donde podrían interactuar directamente con neuronas y células gliales.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos antifosfolípido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con manifestaciones psiquiátricas, incluso en ausencia de un SAF clínicamente definido.[17,18] Estos hallazgos apoyan la existencia de un mecanismo inmunomediado directo capaz

de generar síntomas psicóticos y refuerzan el interés del SAF como modelo fisiopatológico alternativo dentro del espectro de la psicosis autoinmune.

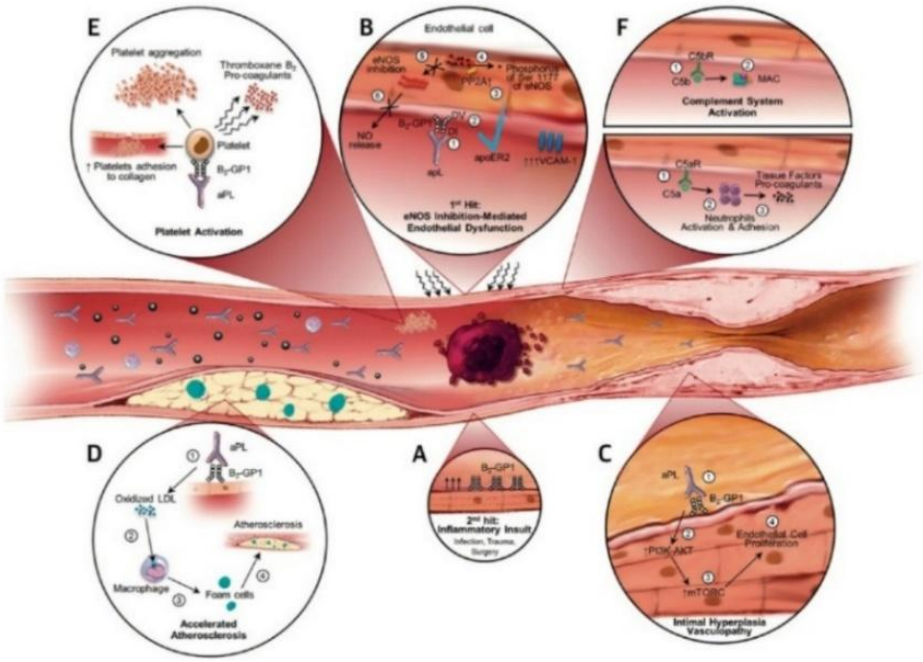

Figura 3. Mecanismos patogénicos moleculares en el SAF. El esquema integra la complejidad del síndrome, destacando la alteración de la función endotelial (panel B, *first hit*), el segundo insulto inflamatorio que desencadena la cascada protrombótica (panel A, *second hit*) y la activación de plaquetas y del complemento, que promueve un entorno endotelial proinflamatorio (paneles E y F). *Fuente: Adaptado de Corban et al. (2017)*

1.7 Abordaje diagnóstico y consenso internacional

El diagnóstico de la psicosis autoinmune plantea un desafío clínico debido a su solapamiento con los trastornos psicóticos primarios. Para abordar esta dificultad, se han propuesto criterios diagnósticos que clasifican los casos en posibles, probables y definitivos, en función de la combinación de hallazgos clínicos y paraclínicos.[2]

Las señales de alerta o *red flags* incluyen un inicio abrupto de la psicosis, la progresión rápida de los síntomas, la presencia de catatonia, crisis epilépticas de nueva aparición, disfunción autonómica, alteraciones del nivel de conciencia o una respuesta adversa a los antipsicóticos.[2,4] Ante la presencia de estos signos, se recomienda realizar un estudio multimodal que incluya análisis de autoanticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética cerebral y electroencefalograma.

El análisis del líquido cefalorraquídeo resulta especialmente relevante, ya que permite detectar signos de inflamación intratecal y confirmar la síntesis local de autoanticuerpos. Asimismo, debe realizarse un cribado paraneoplásico y de enfermedades autoinmunes sistémicas cuando el contexto clínico lo sugiera.

2. JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA

Clásicamente, el SAF trombótico se manifiesta a través de eventos arteriales, venosos o microvasculares. Para estos pacientes, las guías establecen los antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina (INR 2,0-3,0) como tratamiento de elección,[19,20] desaconsejando los anticoagulantes de acción directa (especialmente rivaroxabán) por su riesgo trombótico arterial. Más allá de las complicaciones vasculares, el SAF puede presentar manifestaciones neuropsiquiátricas, entre ellas la psicosis, donde ya se ha descrito el uso combinado de AVK y antipsicóticos (especialmente de segunda generación como risperidona u olanzapina) en casos con trombosis previa.

Sin embargo, un aspecto realmente interesante es que el SAF, mediante su modelo vasculo-inflamatorio, participe directamente en la fisiopatogenia de la psicosis orgánica inmunomediada. Se han identificado pacientes con síntomas psicóticos que presentan anticuerpos antifosfolípido en el líquido cefalorraquídeo, incluso en ausencia de manifestaciones trombóticas evidentes. En estos casos, el tratamiento suele limitarse al uso de antipsicóticos,[17] sin considerar terapias dirigidas al SAF. Esto plantea la **pregunta**: ¿podrían beneficiarse estos pacientes de un abordaje terapéutico combinado que incluya anticoagulación dirigida (warfarina) además del tratamiento antipsicótico?[21,22] La escasa evidencia disponible en esta "zona gris" entre la psicosis inmunomediada y el SAF sin trombosis constituye la motivación principal para llevar a cabo el presente estudio, con el objetivo de evaluar la utilidad de estrategias terapéuticas combinadas.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis principal

En pacientes con psicosis y anticuerpos antifosfolípido (aPL+) en LCR, pero sin SAF trombótico, la terapia combinada warfarina + risperidona producirá una mayor eficacia en la reducción de los síntomas psicóticos en comparación con el tratamiento antipsicótico aislado con risperidona.

3.2 Hipótesis secundarias

1. Los pacientes aPL+ en LCR presentarán mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas concomitantes (disfunción cognitiva, corea, epilepsia) y mayor prevalencia de hiperintensidades subcorticales en RMN frente a pacientes con psicosis primaria (aPL-).
2. La positividad de aPL en sangre se correlacionará con la presencia de anticuerpos en LCR.
3. La magnitud de la respuesta clínica al tratamiento combinado se asociará con la carga de aPL en LCR.

4. La combinación de warfarina y risperidona será segura y no incrementará significativamente la tasa de complicaciones hemorrágicas si se mantiene un control adecuado del INR (2,0-3,0).

3.3 Objetivo general

Evaluar si la terapia combinada warfarina + risperidona produce una mejoría clínica superior en pacientes con psicosis y aPL en LCR sin SAF trombótico en comparación con el tratamiento antipsicótico aislado con risperidona.

3.4 Objetivos secundarios

1. Determinar si los pacientes aPL+ en LCR presentan una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas concomitantes y lesiones subcorticales en RMN frente a pacientes con psicosis primaria.
2. Correlacionar la positividad de aPL en sangre con su presencia en LCR.
3. Evaluar si la magnitud de la respuesta clínica se asocia con la carga de anticuerpos en LCR.
4. Comprobar la seguridad de la combinación de warfarina y risperidona en términos de complicaciones hemorrágicas manteniendo un INR entre 2,0-3,0.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Se realizará un estudio piloto de prueba de concepto (*proof of concept*) mediante un ensayo clínico aleatorizado en fase II, multicéntrico y doble ciego. El Hospital Universitari Vall d'Hebron actuará como centro coordinador, con la participación de los hospitales Clínic, Sant Pau y Bellvitge. Los participantes se asignarán en proporción 1:1 a dos brazos de tratamiento:

- **Grupo experimental:** Terapia combinada con warfarina (objetivo INR 2,0-3,0) y risperidona.
- **Grupo control:** Monoterapia con risperidona asociada a un placebo.

Para garantizar el enmascaramiento, el ajuste de dosis de la medicación según el INR será realizado por un equipo de hematología independiente.

4.2 Población

Se reclutarán de forma consecutiva pacientes adultos de ambos sexos (18-55 años) que ingresen por un episodio psicótico agudo (≤6 semanas de evolución) en las urgencias psiquiátricas de los centros participantes.

4.2.1 Criterios de inclusión

- Presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL+) en LCR.
- Ausencia de evidencia clínica de SAF trombótico.
- Firma de consentimiento informado por el paciente o su representante legal.

Nota: Se permite la inclusión de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), dada la elevada coexistencia fisiopatológica de aPL en esta población.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Psicosis inducida por sustancias, confirmada mediante cribado de tóxicos en orina al ingreso.
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas no relacionadas con el espectro del SAF/LES (p.ej.: artritis reumatoide o vasculitis sistémicas ANCA+) que puedan justificar de forma independiente el cuadro clínico o interferir con el seguimiento.
- Uso previo de tratamientos que alteren la inmunidad, como inmunomoduladores o glucocorticoides.
- Antecedentes de trombosis arterial, venosa o SAF trombótico clínico.
- Enfermedad neurodegenerativa que interfiera con la valoración clínica.
- Riesgo hemorrágico elevado o enfermedad hepática grave.
- Embarazo o lactancia, dado el potencial efecto teratogénico de la warfarina.

4.3 Reclutamiento y seguimiento

El periodo de reclutamiento estimado es de 2 a 3 años, considerando la baja prevalencia de la psicosis aPL+ sin SAF clínico. Cada paciente será seguido durante 12 semanas desde el inicio del tratamiento, tiempo necesario para evaluar la respuesta clínica a la terapia combinada.

Se registrarán todas las pérdidas y abandonos, realizando el análisis de los datos bajo el principio de intención de tratar (ITT).

Dado el carácter multicéntrico del estudio, el reclutamiento se distribuirá entre los centros participantes con el objetivo de alcanzar el tamaño muestral total previsto (60-80 pacientes), de acuerdo con el cálculo establecido *(véase el siguiente apartado)*.

Se prevé una distribución equilibrada entre los centros, estimándose un reclutamiento aproximado de 15-20 pacientes por centro.

4.4 Cálculo del tamaño muestral

Dado que la prevalencia de la psicosis en pacientes aPL+ sin SAF clínico es desconocida en la literatura actual, aunque se reconoce como una manifestación rara del SAF, el tamaño muestral se ha estimado para detectar una diferencia mínima clínicamente relevante de 10 puntos en la

escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), cifra que se sitúa en el rango reportado por la literatura. Para el cálculo se han asumido los siguientes parámetros: nivel de significación (α) 0,05; potencia estadística (1-β) 80% y desviación estándar (σ) 15-20 puntos, según la evidencia en ensayos de antipsicóticos.[23,24,25]

Bajo estos criterios, se estima necesaria una muestra de 30-40 pacientes por grupo. Esta cifra incluye un ajuste para compensar una tasa de pérdidas aproximada del 15-20% .

Tabla 1. Distribución de la muestra estimada y asignación aleatoria por centros.

Centro participante	Grupo experimental (n)	Grupo control (n)	Total por centro
HUVH	10	10	20
H. Clínic	10	10	20
H. Sant Pau	10	10	20
H. Bellvitge	10	10	20
TOTAL (N)	**40**	**40**	**80**

Fuente: Elaboración propia.

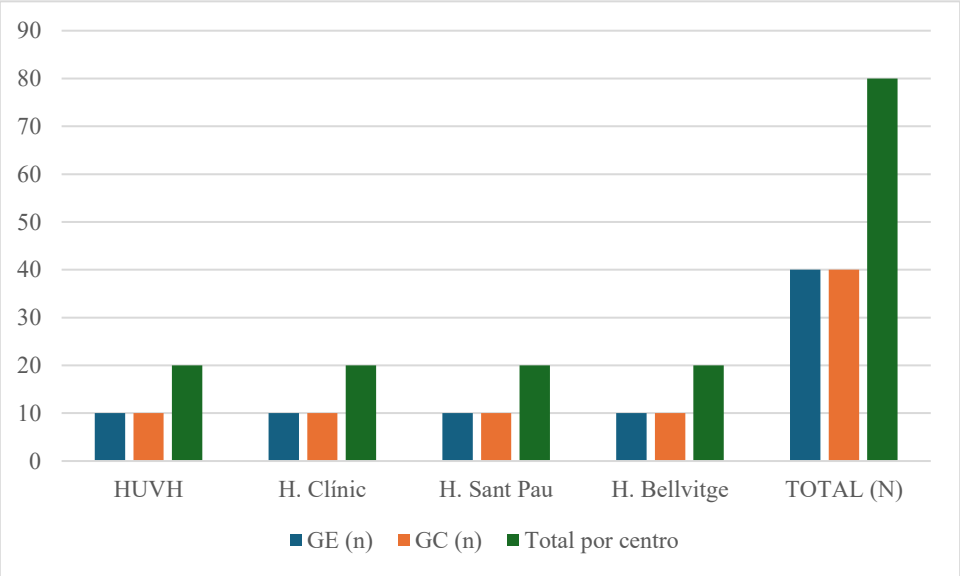

Figura 4. Representación visual del equilibrio en el reclutamiento y la aleatorización 1:1.
Fuente: Elaboración propia.

4.5 Variables

Las evaluaciones se realizarán basalmente (semana 0) y a las 12 semanas, recogiendo variables sociodemográficas (edad, sexo) para garantizar la comparabilidad de los grupos.

4.5.1 Variable principal (*primary outcome*)

Mejoría clínica de los síntomas psicóticos: Variable cuantitativa continua, medida como el cambio en la puntuación total de la escala PANSS.

4.5.2 Variables secundarias

1. **Manifestaciones neurológicas:** Variable cualitativa (corea y epilepsia) y cuantitativa (función cognitiva medida mediante el *Montreal Cognitive Assessment* - MoCA), evaluadas por un especialista ciego al tratamiento.
2. **Lesiones subcorticales en RMN:** Variable cualitativa, definida como la presencia o ausencia de hiperintensidades de sustancia blanca subcortical, informadas por un radiólogo ciego al grupo asignado.
3. **Positividad de aPL en sangre:** Variable cualitativa y cuantitativa (títulos mediante ELISA) y su correlación con la presencia de anticuerpos en LCR.
4. **Título de aPL en LCR:** Variable cuantitativa para evaluar la correlación entre los niveles de anticuerpos y la magnitud de la respuesta clínica.
5. **Seguridad:** Variable cuantitativa (incidencia de eventos hemorrágicos) y de control clínico (mantenimiento del INR entre 2,0-3,0).

4.6 Análisis estadístico

Los datos serán procesados mediante el programa estadístico SPSS (v.25), asumiendo un límite de significación estadística de $p < 0,05$ y calculando intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se realizará un análisis descriptivo inicial donde las variables cuantitativas se expresarán como media ± desviación estándar (o mediana y rango intercuartílico si no siguen una distribución normal) y las cualitativas mediante frecuencias y porcentajes.

Para la comparación univariante de las características basales entre grupos, se emplearán la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, y el test de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las cualitativas.

Para el análisis del *primary outcome* se utilizará un análisis multivariante mediante covarianza (ANCOVA), ajustando el cambio en la escala PANSS por su puntuación basal. Las variables secundarias se analizarán mediante pruebas de Chi-cuadrado o Fisher (para manifestaciones neurológicas y lesiones en RMN) y coeficientes de Pearson o Spearman para evaluar la correlación entre los niveles de anticuerpos y la respuesta clínica. La seguridad se evaluará mediante la comparación de incidencias con la prueba exacta de Fisher.

Finalmente, si se detectaran desequilibrios basales significativos, se realizarán modelos de regresión para ajustar los resultados por posibles factores de confusión (edad, sexo, medicación).

4.7 Seguridad y monitorización

Dado que el principal riesgo asociado a la intervención es la aparición de complicaciones hemorrágicas derivadas del uso de warfarina, así como sus posibles interacciones con antipsicóticos, se realizará un control estrecho del INR, manteniéndose en un rango terapéutico objetivo de 2,0-3,0. Asimismo, se llevará a cabo una monitorización sistemática de eventos adversos, registrándolos durante todo el periodo de seguimiento.

4.8 Consideraciones éticas

El protocolo será sometido a la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Antes de su inclusión en el estudio, todos los participantes proporcionarán su consentimiento informado por escrito. Se garantizará la confidencialidad de los datos mediante procesos de codificación, en cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD). El estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

4.9 Financiación

El presente estudio se financiará mediante la convocatoria *Boosting of Outstanding Scientific Teams (BOOST) Call 2024* del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), a través de la beca RAMOS/BOOST/2024, con una dotación total de 120.000 euros durante un periodo de 4 años.

4.10 Cronograma

Para garantizar la viabilidad del ensayo clínico propuesto, se ha diseñado una planificación temporal detallada que abarca desde la fase de concepción hasta la difusión final de los resultados. Dado el carácter multicéntrico del estudio y la complejidad intrínseca del reclutamiento en una patología de baja prevalencia como la psicosis aPL+ sin SAF clínico, el cronograma contempla un periodo total de ejecución de cuatro años.

La secuencia temporal, representada en la Tabla 2, se divide en seis fases interconectadas:

- **Fase 1: Preparación del estudio.** Incluye diseño del protocolo, la obtención de la aprobación ética por el CEIm y la organización logística de los centros participantes.
- **Fase 2: Reclutamiento de pacientes.** Periodo de cribado e inclusión consecutiva de sujetos que cumplen los criterios diagnósticos en las urgencias de los centros colaboradores.
- **Fase 3: Intervención y seguimiento.** Ejecución del tratamiento combinado durante 12 semanas por paciente, incluyendo la monitorización estrecha del INR y la seguridad clínica.

- **Fase 4: Gestión y calidad de datos.** Introducción y validación continua de la información recolectada, culminando con el cierre de la base de datos.
- **Fase 5: Análisis.** Procesamiento estadístico de los datos bajo el principio *Intention-to-treat* (ITT) para contrastar las hipótesis planteadas.
- **Fase 6: Resultados.** Redacción de la memoria final, elaboración de artículos científicos para revistas de alto impacto y difusión de los hallazgos a la comunidad científica en congresos de inmunopsiquiatría.

Tabla 2. Cronograma de ejecución del estudio piloto multicéntrico distribuido en 6 fases (2025-2029).

ACTIVIDADES	'25 (dic)	'26 (ene-mar)	'26 (abril-jun)	'26 (jul-dic)	'27	'28	'29 (ene-mar)	'29 (abr-jun)	'29 (jul-dic)
1. Revisión bibliográfica									
2. Diseño del protocolo									
3. Plan estadístico									
4. Documentación CEIm									
5. Aprobación ética									
6. Organización multicéntrica									
7. Creación base de datos									
8. Reclutamiento de pacientes									
9. Cierre base de datos									
10. Preparación análisis y revisión datos									

Fuente: Elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

5.1 Resultados esperados

5.1.1 Resultado principal

Se espera que el grupo experimental, formado por pacientes con psicosis y anticuerpos antifosfolípido en LCR, pero sin SAF clínico, tratados con warfarina más risperidona, muestre mayor eficacia en la reducción de los síntomas psicóticos en comparación con el grupo control tratado sintomáticamente únicamente con risperidona.

Esta mayor eficacia se reflejaría en una diferencia clínicamente relevante de al menos 10 puntos en la escala PANSS, con especial disminución de ideas delirantes, desorganización conceptual y alucinaciones.

5.1.2 Resultados secundarios

5.1.2.1 Manifestaciones neurológicas

Se anticipa que los pacientes con aPL+ presenten un perfil neurológico más marcado, incluyendo manifestaciones como corea, epilepsia o menor función cognitiva. Esto reforzaría la hipótesis de que la psicosis en este subgrupo tiene un origen orgánico, probablemente mediado por la interacción de los anticuerpos con la barrera hematoencefálica, lo que permite su efecto sobre la microvasculatura y el parénquima cerebral, contribuyendo a la disfunción neurológica observada.

5.1.2.2 Resonancia magnética

Se espera una mayor prevalencia de lesiones hiperintensas subcorticales en sustancia blanca en el grupo aPL+. Estas lesiones, indicativas de microinfartos, gliosis o cambios desmielinizantes, reflejarían daño microvascular subclínico en pacientes positivos para estos anticuerpos, incluso en ausencia de SAF trombótico clínico. Este hallazgo reforzaría la hipótesis de un origen orgánico con fisiopatología vasculo-inflamatoria, y se alinearía con el patrón de manifestaciones neurológicas observado, explicando la menor eficacia de la risperidona aislada en este subgrupo.

5.1.2.3 Correlación aPL en sangre vs LCR

Se prevé que los niveles de anticuerpos antifosfolípido (aPL) en suero se correlacionen positivamente con los detectados en LCR, reforzando la relevancia de evaluar ambos compartimentos para identificar el subgrupo de psicosis inmunomediada. La presencia simultánea de aPL en ambos medios sugiere una posible síntesis intratecal, lo que permitiría a los anticuerpos actuar directamente sobre las estructuras del SNC y mediar los síntomas psicóticos. Su detección en sangre no se considera un hallazgo incidental: puede reflejar tanto la difusión desde el LCR hacia la periferia como una producción sistémica concomitante.

Bajo esta premisa, los anticuerpos de origen intratecal presentarían un mayor potencial patogénico, mientras que una producción periférica aislada (aPL solo en suero) resultaría menos inmunógena y probablemente insuficiente para inducir una disfunción neurológica significativa. Esta diferenciación es clave para distinguir a los sujetos con síntesis intratecal activa, quienes presentarían el perfil clínico de psicosis orgánica propuesto y, en consecuencia, mostrarían una mejor respuesta al tratamiento combinado.

5.1.2.4 Correlación entre carga inmunológica y respuesta terapéutica

Se espera que los pacientes con títulos más elevados de anticuerpos presenten una mejor respuesta clínica al tratamiento combinado, lo que sugeriría una correlación entre la carga inmunológica y el beneficio terapéutico. Este hallazgo indicaría que la actividad inmunomediada en el SNC es dependiente de la concentración de anticuerpos, lo que justificaría la necesidad del tratamiento combinado para alcanzar la eficacia terapéutica.

5.1.2.5 Seguridad

Se anticipa que el tratamiento combinado de warfarina y risperidona mantenga un perfil de seguridad aceptable, sin un aumento significativo de los eventos hemorrágicos, siempre que el INR se mantenga dentro del rango terapéutico objetivo (2,0-3,0). Esto sugeriría que la terapia es viable y aplicable a este subgrupo de pacientes con psicosis.

5.1.3 Síntesis interpretativa breve

En conjunto, los resultados esperables apoyan la existencia de un subgrupo de psicosis inmunomediada, definido por la presencia de anticuerpos antifosfolípido en LCR, daño microvascular e inflamatorio y un perfil neurológico concreto. La mayor eficacia del tratamiento combinado en este subgrupo refuerza la hipótesis de que la terapia actúa sobre el mecanismo etiológico (organicidad) y no únicamente sobre los síntomas clínicos (como en el caso de la terapia individual con risperidona). Además, la detección de anticuerpos en LCR y sangre permite identificar a los pacientes con síntesis intratecal activa, justificando la estrategia terapéutica propuesta.

5.2 Limitaciones

Al plantear este ensayo clínico de prueba de concepto, existen una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta, dado que condicionan la interpretación de los resultados:

1. **Dificultad de generalización:** Para este estudio se ha seleccionado un perfil de pacientes muy específico mediante unos criterios de inclusión y exclusión estrictos. Si bien esto es útil para detectar si el tratamiento funciona en este grupo concreto, dificulta que los resultados puedan aplicarse directamente a cualquier paciente con psicosis autoinmune.
2. **Alcance y carácter preliminar:** Al tratarse de un estudio inicial con un tamaño muestral pequeño de 60-80 pacientes, los resultados no permiten extraer conclusiones definitivas ni cambiar los protocolos de la práctica clínica. Debido a que el uso de la warfarina para esta indicación es *off-label* y carece de datos previos en esta población específica, este ensayo debe entenderse como un primer paso que, en caso de éxito, justificaría la realización de un ensayo clínico confirmatorio en fase III con mayor tamaño muestral, el cual sí pueda inferirse en población general e impactar en las guías clínicas actuales.
3. **Complejidad del manejo terapéutico:** El uso de warfarina en pacientes con psicosis aguda con aPL+, pero sin evidencia de eventos trombóticos clínicamente relevantes, supone un riesgo, ya que se estaría anticoagulando a pacientes de los que no se tiene certeza que vayan a presentar una trombosis. Por ello, es crucial llevar a cabo un control estricto del INR (2,0-3,0) para evitar eventos hemorrágicos.

6. CONCLUSIONES

Nuestro estudio plantea la psicosis autoinmune como una entidad clínica donde el debut psiquiátrico en forma de psicosis aguda representa el síntoma guía. El modelo vasculo-inflamatorio del síndrome antifosfolípido permite explicar este fenómeno por un mecanismo fisiopatológico distinto al clásico de la psicosis, y justificaría la presencia del cuadro incluso en ausencia de enfermedad sistémica o antecedentes de eventos trombóticos.

En este contexto, la identificación de marcadores de organicidad, como la síntesis intratecal de anticuerpos antifosfolípido o la presencia de lesiones en la resonancia magnética cerebral, resulta fundamental para el diagnóstico preciso. La relevancia del estudio reside en identificar este subgrupo de pacientes para poder plantear un abordaje terapéutico basado en la psiquiatría de precisión, donde la terapia combinada de warfarina y risperidona se postula como una estrategia más eficaz que la monoterapia antipsicótica.

Finalmente, se confirma la viabilidad y seguridad de la intervención bajo una monitorización estrecha del INR (2,0-3,0), con el objetivo de minimizar el riesgo hemorrágico derivado del uso *off-label* de la anticoagulación. Este estudio piloto es clínicamente relevante, ya que representa el primer paso necesario para validar un cambio de paradigma que podría transformar las guías actuales en el manejo de la psicosis autoinmune asociada a anticuerpos antifosfolípido.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. N Engl J Med. 2018;379(3):270-280
2. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al. Autoimmune Psychosis: An International Consensus on an Approach to the Diagnosis and Management of Psychosis of Suspected Autoimmune Origin. Lancet Psychiatry. 2020;7(1):93-108
3. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, et al. Autoimmune Encephalitis as a Differential Diagnosis of Schizophreniform Psychosis: Clinical Symptomatology, Pathophysiology, Diagnostic Approach, and Therapeutic Considerations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020;270(7):803-818
4. Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K. A Clinical Approach to New-Onset Psychosis Associated With Immune Dysregulation: The Concept of Autoimmune Psychosis. J Neuroinflammation. 2018;15(1):40
5. Cabrera-Maqueda JM, Planagumà J, Guasp M, Dalmau J. Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Manifesting With Psychosis. J Clin Invest. 2025;135(20):e196507
6. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus With Neuropsychiatric Manifestations:

Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for Clinical Affairs. Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2074-82

7. Geng W, Zhang S, Cao J, et al. Predictive Factors of Psychiatric Syndrome in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2024;15:1323209
8. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An Update on Anti-NMDA Receptor Encephalitis for Neurologists and Psychiatrists: Mechanisms and Models. Lancet Neurol. 2019;18(11):1045-1057
9. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018;378(9):840-851
10. Endres D, Lüngen E, Hasan A, et al. Clinical Manifestations and Immunomodulatory Treatment Experiences in Psychiatric Patients With Suspected Autoimmune Encephalitis: A Case Series of 91 Patients From Germany. Mol Psychiatry. 2022;27(3):1479-1489
11. Vilaseca A, Dalmau JO, Benarroch E. What Are the Proposed Mechanisms Contributing to the Manifestations of Anti-NMDAR Encephalitis? Neurology. 2025;105(9):e214232
12. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010-2021
13. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2017;43(4):547-560
14. Islam MA, Alam F, Kamal MA, et al. 'Non-Criteria' Neurologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: A Hidden Kingdom to Be Discovered. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15(10):1253-1265
15. Gris JC, Chéa M, Bouvier S, Pereira FR. Antiphospholipid Antibodies in Mental Disorders. Semin Thromb Hemost. 2025;51(4):448-456
16. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, et al. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2317-2330
17. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric Presentations of Antiphospholipid Antibodies. Thromb Res. 2015;135 Suppl 1:S56-9
18. Brey RL, Escalante A. Neurological Manifestations of Antiphospholipid Antibody Syndrome. Lupus. 1998;7 Suppl 2:S67-74
19. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR Recommendations for the Management of Antiphospholipid Syndrome in Adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296-1304
20. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients With the Antiphospholipid Antibody Syndrome. N Engl J Med. 2003;349(12):1133-8

21. Ruiz-Irastorza G, Tektonidou MG, Khamashta M. Anticoagulant and Non-Anticoagulant Therapy in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Old Drugs and New Treatment Targets. Rheumatology (Oxford). 2024;63(SI):SI96-SI106
22. Erton ZB, Erkan D. Treatment Advances in Antiphospholipid Syndrome: 2022 Update. Curr Opin Pharmacol. 2022;65:102212
23. Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the Positive and Negative Syndrome Scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). J Clin Psychiatry. 2012;73(4):526-32.
24. Leddy-Stacy MA, Rosenheck R. Obtaining employment as an anchor for estimating the minimum clinically important difference on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry Res. 2016;238:304-9.
25. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. JAMA Psychiatry. 2015;72(1):14-21.

8. ANEXOS

Anexo 1: Señales de alerta (*red flags*) para la sospecha de psicosis autoinmune

- **Pródromo infeccioso:** Antecedentes recientes de fiebre o síntomas virales previos a la psicosis.
- **Cefalea de inicio reciente:** Dolor de cabeza intenso o cambio clínicamente significativo en el patrón de cefalea habitual.
- **Progresión rápida:** Evolución acelerada de los síntomas psiquiátricos (generalmente en menos de 3 meses).
- **Respuesta adversa a los antipsicóticos:** Aparición de síntomas compatibles con el síndrome neuroléptico maligno (rigidez muscular, hipertermia).
- **Respuesta insuficiente:** Resistencia o fracaso terapéutico con al menos dos antipsicóticos bien pautados.
- **Trastorno del movimiento:** Presencia de catatonia, discinesias o movimientos involuntarios.
- Focalidad neurológica: Evidencia de signos clínicos que sugieran afectación de una zona específica del sistema nervioso.
- **Disminución del nivel de conciencia:** Somnolencia extrema, confusión o letargia.
- **Alteración autonómica:** Inestabilidad en la presión arterial, frecuencia cardíaca o temperatura.
- **Trastornos del lenguaje:** Afasia (dificultad para hablar), mutismo o disartria (dificultad para articular).
- **Crisis convulsivas:** De reciente aparición y no explicadas por antecedentes previos.
- **Presencia de un tumor:** Diagnóstico actual o historia reciente de neoplasia.
- **Hiponatremia:** Niveles bajos de sodio en sangre no explicados por efectos secundarios de fármacos (como ISRS o carbamazepina).

- **Otros trastornos autoinmunes:** Diagnóstico de enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), SAF o enfermedad tiroidea autoinmune. - **Parestesias:** Sensaciones de hormigueo, adormecimiento o pinchazos en las extremidades.

Anexo 2: Criterios diagnósticos de psicosis autoinmune (Pollak et al., 2020)

Categoría diagnóstica	Requisitos y hallazgos
PA POSIBLE	El paciente debe presentar síntomas psicóticos actuales de inicio abrupto (progresión rápida en menos de 3 meses) junto con, al menos, uno de los siguientes criterios: - Diagnóstico de un tumor (actual o reciente). - Trastorno del movimiento (catatonia o discinesia). - Respuesta adversa a los antipsicóticos que genere sospecha de síndrome neuroléptico maligno (rigidez, hipertermia o elevación de la creatina quinasa). - Disfunción cognitiva grave o desproporcionada. - Disminución del nivel de conciencia. - Aparición de crisis convulsivas no explicadas por un trastorno epiléptico previamente conocido. - Disfunción autonómica clínicamente significativa (presión arterial, temperatura o frecuencia cardíaca anormales o fluctuantes de forma inesperada). *Si un paciente cumple estos criterios, se debe iniciar una investigación sistemática multimodal (EEG, RM, autoanticuerpos en suero y análisis de LCR).*
PA PROBABLE	El paciente debe presentar síntomas psicóticos actuales de inicio abrupto (<3 meses), cumplir al menos uno de los siete criterios clínicos anteriores y presentar, al menos, uno de los siguientes hallazgos: - Pleocitosis en LCR (>5 glóbulos blancos por μL). - Alteraciones bilaterales en la RM cerebral (secuencias T2 o FLAIR) altamente restringidas a los lóbulos temporales mediales. O bien, presentar dos de los siguientes hallazgos: - Cambios encefalopáticos en el EEG (puntas, actividad punta-onda, ralentización rítmica focal o *extreme delta brush*). - Presencia de bandas oligoclonales en LCR o índice de IgG elevado. - Presencia de anticuerpos antineuronales en suero detectados mediante ensayo basado en células (*cell-based assay*). *(Tras la exclusión de diagnósticos alternativos).*
PA DEFINIDA	El paciente debe cumplir los criterios de psicosis autoinmune probable y presentar anticuerpos antineuronales de clase IgG en el LCR.

**Estos criterios no excluyen el diagnóstico en pacientes con un inicio agudo (<3 meses), incluso si han tenido episodios psicóticos, psiquiátricos o encefalopáticos previos que ya se habían resuelto.*