



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ"

Titulo:

"POSIBLE NEUROINFECCION AUTOINMUNE COMO PRINCIPAL CAUSA DE REFERENCIA POR MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS AGUDAS"

TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA

PRESENTA

ADRIANA CORONADO CHAVEZ

DR. RICARDO MORA DURÁN

DRA. JUANA FREYRE GALICIA

NOMBRE ASESOR TEORICO
ADJUNTO

NOMBRE ASESOR METODOLOGICO

Ciudad de México, julio de 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el ejemplo que han sido para mí a través de su constancia, tolerancia y amor.

A mi familia y amigos, por el apoyo, cariño y estar ahí siempre a lo largo de mi camino.

A mis profesores y adscritos, por su enseñanza y apoyo desde día uno.

A mis pacientes, por permitirme realizar mi formación profesional.

A mi Institución, por la confianza otorgada a mi desempeño.

GRACIAS TOTALES

I. INDICE

	Pagina
1. Introducción	6
2. Marco Teórico	7
3. Metodología	
Justificación	31
Planteamiento del problema	32
Pregunta de investigación	32
Objetivos	33
Hipótesis	33
Variables	34
Muestreo y muestra	36
Criterios de selección	37
Tipo de estudio	38
Instrumentos de medición	38
Procedimiento	39
Consideraciones bioéticas	40
Análisis estadístico	43
4. Resultados	44
5. Discusión	56
6. Conclusiones	62
7. Referencias bibliográficas	64
8. Anexos	68

II. Lista de tablas, gráficas y abreviaturas

Tabla 1. Distribución de las referencias generadas en los servicios	44
Tabla 2. Distribución por sexo y grupo de edades	45
Tabla 3. Motivo de consulta/características clínicas	45
Tabla 4. Síndromes neuropsiquiátricos en pacientes atendidos	46
Tabla 5. Frecuencia de los principales destinos de referencia	47
Grafica 1. Total de referencias por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas	48
Grafica 2. Distribución por sexo y grupo de edades	49
Tabla 6. Diagnósticos más frecuentes registrados por edades	50
Tabla 7. Distribución por edad y sexo de pacientes con encefalitis	51
Tabla 8. Distribución por entidad nosológica identificada	51
Tabla 9. Distribución por edad y sexo de pacientes con encefalitis anti- NMDAR	52
Tabla 10. Motivo de consulta de pacientes con encefalitis	53
Figura1. Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas hasta acudir a valoración en servicio de urgencias psiquiátrica.	53
Figura 2. Distribución de pacientes con y sin síntomas prodrómicos	54

Abreviaturas.

SNC. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

NMDA-R. RECEPTOR N-METIL-D-ASPARTATO

NSAb. ANTICUERPOS DE SUPERFICIE NEURONAL

NSAS. SÍNDROMES DE ANTICUERPOS DE SUPERFICIE NEURONAL

VGKC. COMPLEJO DE CANAL DE POTASIO DEPENDIENES DE VOLTAJE

LGI1. LEUCINA GLIOMA RICO INACTIVADO 1

Caspr2. CONTACTIN ASOCIADO A LA PROTEÍNA A 2

AMPA. RECEPTOR DE ÁCIDO A-AMINO-3-HIDROXI-5-METIL-4-
ISOXAZOLPROPIÓNICO

GABABR. RECEPTOR DE ÁCIDO G-AMINOBUTÍRICO

Gly. RECEPTOR DE GLICINA

mGluR5. RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO 5

GABAa. ÁCIDO GAMMA-AMINOBUTÍRICO DEL TIPO A

DPPX. PROTEÍNA 6 DE TIPO DIPEPTIDIL-PEPTIDASA

DNER. RECEPTOR RELACIONADO CON EL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO DELTA / MUESCA

HPFBA. HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ

HGM. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

HOSP GEA G. HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

INNN INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA "DR MANUEL
VELASCO SUAREZ"

III. RESUMEN

Introducción. Algunos pacientes que ingresan a servicios de psiquiatría por presentar síntomas psicóticos, con la presunción diagnóstica de ser casos nuevos de enfermedades psiquiátricas primarias, en realidad son portadores de encefalitis agudas, debido a que estas últimas con frecuencia condicionan alteraciones en funciones mentales y conductuales. El predominio de síntomas psiquiátricos tempranos en algunas patologías neurológicas lleva a menudo a los pacientes a buscar atención psiquiátrica. **Objetivo:** Determinar si la encefalitis autoinmune es la principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio transversal y descriptivo, de una serie de 403 referencias con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas en los servicios de urgencias y hospitalización del HPFBA y referidos a otras Instituciones de salud entre junio 2017- marzo 2018. Mediante la revisión de documentos de referencias, se describió la evolución, desde el inicio de enfermedad, los síntomas neuropsiquiátricos y el diagnóstico que recibieron en la unidad médica donde fueron atendidos en un total de 325 pacientes. Se realizó un análisis de la comparación de los motivos de referencia con chi cuadrada. **Resultados:** con un valor de asociación estadísticamente significativo en el servicio de urgencia ($P >.008$); se observó que el principal diagnóstico neuropsiquiátrico agudo de referencia fue el estado de delirium. Del total de la muestra el 69.71 % de los casos fue en el grupo de edad mayor de 60 años, donde casi la mitad fue atribuible a infección aguda en otros aparatos y sistemas. La causa más frecuente de referencia fue el diagnóstico nosológico de encefalitis ($n= 29, 15.84\%$) en pacientes del grupo etario comprendido entre los 18 a 59 años. El primer lugar lo ocuparon las encefalitis autoinmunes con 16; de las cuales 14 (50%) fueron encefalitis anti-NMDA y 2 (7.14%) encefalitis límbica. Las encefalitis infecciosas fueron 5 en total; 4 (14.28%) fueron virales y 1 (3.57%) bacteriana, mientras que encefalitis sin especificar fueron 7. La distribución de encefalitis anti- NMDAR por sexo fue de 71.42 % ($n=10$) para mujeres y 28.57 % ($n=4$) para hombres, con una edad promedio de 27.64 años. **Conclusiones:** se puede concluir que la atención de patologías neurológicas en urgencias psiquiátricas es más frecuente de lo que se piensa, debido a que cursan en un inicio con semiología clínica neuropsiquiátrica que generan alteraciones conductuales, por lo que es necesario sistematizar el abordaje diagnóstico de los trastornos psicóticos agudos, pues dependiendo de la etiología serán las medidas terapéuticas y de soporte específicas.

Palabras clave: síntomas neuropsiquiátricos, enfermedades psiquiátricas primarias, encefalitis autoinmune, referencia médica.

1. INTRODUCCION

Algunos pacientes que ingresan a servicios de psiquiatría por presentar síntomas psicóticos, con la presunción diagnóstica de ser casos nuevos de enfermedades como esquizofrenia o trastorno bipolar, en realidad son portadores de infecciones cerebrales (1). Diversos autores han descrito casos de encefalitis caracterizados por episodios con alteraciones psicóticas agudas en ausencia de signos neurológicos evidentes (2).

Un estudio, basado en una muestra de 83 pacientes hospitalizados por encefalitis viral aguda, describió el perfil de síntomas en la fase aguda, mostrándose de manera muy frecuente agitación psicomotora (67 % de los casos), somnolencia (55 %), desorientación (47 %), alucinaciones visuales (43 %) y agresividad (34 %); este conjunto de manifestaciones clínicas suele presentarse como un estado de delirium o un trastorno psicótico agudo, lo cual condiciona errores diagnósticos, pues estos pacientes pueden ser identificados equivocadamente como portadores de un trastorno psicótico del espectro de la esquizofrenia (3). Generalmente, el paciente es enviado a un servicio de atención psiquiátrica, donde quizás tendrá mala respuesta al tratamiento con medicamentos antipsicóticos, y su evolución podrá complicarse por el desarrollo de crisis convulsivas, neumonía y síndrome neuroléptico maligno (4). La encefalitis anti NMDA-R se refiere a un trastorno autoinmune asociado con anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del NMDAR (24), fue descubierta recientemente y presenta manifestaciones psiquiátricas prominentes que a menudo se diagnostican erróneamente (2).

Sabemos que el número de intervenciones psiquiátricas realizadas en el servicio de urgencias del HPFBA en el 2016 se mantuvo cercano a las 17,149 consultas, de las

cuales 9,493 fueron referencias y 2595 hospitalizaciones. Sin embargo, no existen estudios que permitan juzgar la frecuencia en la atención de pacientes con patología de SNC aguda, cuyas manifestaciones iniciales sean de predominio psiquiátrico.

2. MARCO TEORICO

Hoy en día sabemos la complejidad en la diversidad de manifestaciones clínicas en el SNC, por ejemplo, la psicosis es una entidad clínicamente heterogénea. Estudios previos han encontrado una estructura multifactorial de dicho síndrome. Es por ello que el diagnóstico diferencial de los pacientes con alteraciones psiquiátricas agudas incluye una amplia gama de entidades nosológicas de etiología diversa. Las infecciones agudas del sistema nervioso central (SNC) son uno de estos diagnósticos y constituyen un gran reto para el abordaje clínico (5).

Definimos como encefalitis a la inflamación grave del parénquima del cerebro. Estrictamente hablando, es un diagnóstico patológico, en el que la presencia de inflamación, edema y muerte celular neuronal se demuestra por histopatología. La demostración de esta inflamación, independientemente de la causa subyacente, se considera confirmativa en el diagnóstico de encefalitis (6). La encefalitis aguda es entonces un trastorno neurológico debilitante que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva (7). A la encefalopatía la entendemos como nivel de conciencia deprimido o alterado, letargo o cambio de personalidad mayor de 24 horas. "Encefalopatía se referirá a un estado de ser, en el que la conciencia o el estado mental se altera, mientras que la" encefalitis "se referirá al estado neuropatológico específico de la inflamación parenquimatosa cerebral (6).

Ya que la mayoría de los enfermos con encefalitis y otras infecciones del sistema nervioso muestran cuadros de delirium, entendemos al delirium como un síndrome

neuropsiquiátrico de etiología multifactorial, que ocasiona de manera aguda, un estado confusional en el paciente caracterizado por alteraciones agudas o subagudas con disminución en el estado de alerta, declive en funciones de atención, memoria, percepción, lenguaje, pensamiento, frecuentemente, con fenómenos alucinatorio-delirantes, alteraciones en el ritmo circadiano expresadas por insomnio y somnolencia diurna, cambios de humor y trastornos del comportamiento, principalmente en el tipo hiperactivo (19). Debido a estas manifestaciones, un delirium hiperactivo puede confundirse con estados de psicosis desorganizada con agitación psicomotora, mientras que un delirium hipoactivo puede confundirse con episodios de depresión psicótica (3).

En México, se realizó un estudio, donde se evaluaron doscientos dos pacientes adultos, con una edad media de 49,5 años (DE = 19,3); el 60,9% eran mujeres y el 39,1% hombres. El delirium estaba presente en el 14,9% (N = 30); dentro del grupo de delirium, el subtipo más frecuente fue la forma hiperactiva (46,7%, N = 14); la forma hipoactiva estaba presente en el 33,3% (N = 10), y el 20% (N = 6) de los pacientes tenían un subtipo mixto. Los principales diagnósticos neurológicos que se establecieron en el grupo de pacientes con delirium; en orden de frecuencia fueron: infecciones cerebrales, seguidas por enfermedades cerebrovasculares y neoplasias cerebrales (20).

Las causas de encefalitis pueden clasificarse como: aquellas debidas a la infección directa del sistema nervioso central (SNC), a las causas para o post-infecciosas y las causas no infecciosas (8). La mayoría de los casos de encefalitis se consideran de naturaleza infecciosa y pueden ser atribuidos a una serie de diferentes virus,

bacterias, hongos y parásitos (11). La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) después del sarampión es un ejemplo de encefalitis post-infecciosa. Las causas no infecciosas incluyen encefalitis asociada a anticuerpos, que puede o no ser paraneoplásica (8). Debido a que las causas de encefalitis más frecuentemente reconocidas son infecciosas, los criterios diagnósticos existentes y las pautas de consenso para la encefalitis asumen un origen infeccioso. Sin embargo, en los últimos 10 años un número creciente de casos de encefalitis no infecciosas, principalmente autoinmunes, han sido identificados y algunos de ellos no cumplen los criterios diagnósticos. En la actualidad hay 16 enfermedades de este tipo, todas caracterizadas por autoanticuerpos contra las proteínas neuronales implicadas en la señalización sináptica y la plasticidad. En la práctica clínica, estos hallazgos han cambiado el enfoque de diagnóstico y tratamiento de los síndromes neurológicos y psiquiátricos potencialmente letales, pero ahora tratables, previamente considerados idiopáticos o ni siquiera sospechoso de ser inmunológicos (14).

Graus et al, en el año 2016 propusieron los siguientes criterios diagnósticos de posible encefalitis autoinmune: un déficit de memoria de trabajo (pérdida de memoria a corto plazo), un estado mental alterado o sintomatología psiquiátrica con un inicio subagudo (progresión rápida de menos de 3 meses) acompañados de por lo menos uno de los siguientes: nuevos hallazgos focales del SNC; convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo previamente conocido; pleocitosis del LCR (recuento de glóbulos blancos de más de cinco células por mm³); y/o resonancia magnética con imágenes sugestivas de encefalitis, cuyo origen no se pueda ser explicado por otra causa médica (7).

Hoy en día las encefalitis autoinmunes se clasifican en dos grupos. En el primer grupo, los anticuerpos son contra antígenos intracelulares onconeuronales que son proteínas nucleares o citoplasmáticas como Yo, Hu, Ma y Ri, que se asocian con ciertas neoplasias malignas como el cáncer de pulmón y los tumores testiculares. Estos anticuerpos están claramente demostrados por pruebas estandarizadas, asociadas con subtipos limitados de neoplasias malignas, y tienen una variedad de manifestaciones neurológicas, pero los anticuerpos no son patogénicos, son causados por Citotoxicidad Células T, y generalmente no responden a Inmunoterapia (17).

En segundo grupo de pacientes con encefalitis autoinmune, se han identificado autoanticuerpos dirigidos a epítomos antigénicos de la superficie celular neuronal que son extracelulares en lugar de intracelulares. Este grupo de anticuerpos se denominan colectivamente "anticuerpos de superficie neuronal" (NSAb), y las manifestaciones neurológicas asociadas con ellos como "síndromes de anticuerpos de superficie neuronal" (NSAS). Lancaster et al, describieron cinco características en los NSAbs: - los epítomos son extracelulares, la unión de anticuerpos es visible en células afectadas con el antígeno diana, los anticuerpos deben alterar la función o estructura del antígeno neural, los efectos posteriores del anticuerpo son a menudo reversibles y la clínica corresponde con los modelos genéticos o farmacológicos en los que el antígeno se interrumpe. Los antígenos son a menudo receptores o complejos de proteínas sinápticas íntimamente involucrados con mecanismos de transmisión sináptica y la plasticidad (17). Estos receptores incluyen componentes del complejo de canal de potasio dependientes de potasio (VGKC) tales como leucina glioma rico inactivado 1 (LGI1) y contactin asociado a la

proteína a 2 (Caspr2); el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el receptor de ácido γ -aminobutírico (GABABR) y el receptor de glicina (Gly), el receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) y los receptores dopamina-D2, Ácido tipo B; el ácido gamma-aminobutírico del tipo A (GABAa), la proteína 6 de tipo dipeptidil-peptidasa (DPPX), el receptor relacionado con el factor de crecimiento epidérmico delta / muesca (DNER), una desintegrina y metaloproteasa y el receptor de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA- R) (14)(17). Este último fue identificado en 2005, primero se observó un síndrome con síntomas psiquiátricos prominentes, pérdida de memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación central, el cual se describió en cuatro mujeres jóvenes con teratoma ovárico y anticuerpos contra un antígeno altamente expresado en el hipocampo y poco después, el antígeno diana se identificó como el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). El trastorno, denominado "encefalitis anti-NMDA-R", desde entonces, se ha reconocido en pacientes de todas las edades, pero más frecuentemente en adultos jóvenes y niños con o sin teratoma (10). El número cada vez mayor de encefalitis autoinmunes recién descritas ha establecido un notable vínculo entre los pacientes que a menudo son hospitalizados por primera vez en los departamentos de psiquiatría antes de ser trasladados a un servicio de neurología, ello estimula la intrigante cuestión de si un subconjunto de pacientes puede ser diagnosticado erróneamente con una enfermedad psiquiátrica primaria (9). Debido a la compleja presentación clínica, que incluye síntomas psiquiátricos tempranos, déficits de memoria y síntomas afectivos, los pacientes buscan inicialmente la evaluación y tratamiento psiquiátrico, por ello al ser el médico

psiquiatra el primer contacto, se encuentra obligado a identificar estos síntomas oportunamente.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia mundial de encefalitis autoinmune varía según la ubicación, la población estudiada y las diferencias en las definiciones de casos y los métodos de investigación; Sin embargo, la incidencia reportada en los ambientes occidentales oscila entre 0.7 a 13.8 por 100.000 para todas las edades, siendo aproximadamente 0.7-12.6 por 100.000 para adultos y 10.5-13.8 por 100.000 niños (8).

Los estudios epidemiológicos sugieren que la encefalitis por NMDA es la causa más común de encefalitis autoinmune después de la encefalomielitis desmielinizante aguda. En un centro enfocado en el estudio de la encefalitis de etiología poco clara, la frecuencia de encefalitis anti-NMDA superaba la de cualquier etiología viral específica en individuos jóvenes (10).

En un estudio realizado con 100 pacientes con diferentes formas de encefalitis autoinmune, se encontró que la mediana de edad fue de 41 años (rango 14-92 años) y el 71% eran mujeres. Los pacientes positivos para los anticuerpos NMDA-R fueron más jóvenes (edad media 30 [14-57] años) y principalmente mujeres (91%) (9).

Se desconoce la incidencia exacta de la encefalitis anti-NMDAR, pero sobre la base de la rápida acumulación de pacientes y el aumento del número de casos, parece ser más frecuente que cualquier otra encefalitis paraneoplásica conocida (14).

Se observó además que la frecuencia de un tumor subyacente tuvo variación de acuerdo con la edad y el sexo; oscilando entre 0-5% en niños (hombres y mujeres) menores de 12 años, un 58% en mujeres mayores de 18 años siendo usualmente

un teratoma ovárico, mientras que en mayores de 45 años un 23%, generalmente carcinomas en lugar de teratomas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Hay un amplio espectro de síntomas resultantes de encefalitis autoinmune. Algunos autoanticuerpos resultan en síndromes predecibles y altamente característicos (y se han utilizado para nombrar la nueva enfermedad), mientras que otros se asocian con síndromes menos reconocibles que pueden mostrar una superposición clínica sustancial entre sí (14).

La presentación clínica de la encefalitis anti-NMDA-R incluye síntomas psiquiátricos que van desde la ansiedad y el insomnio, manía, psicosis, hasta la catatonia. En su relato de caso, Sansing y colaboradores, argumentaron que los síntomas psiquiátricos son los síntomas más frecuentes asociados con este trastorno, lo que puede inducir a los tratantes a enfocarse en una causa psiquiátrica primaria en lugar de una causa neurológica (13).

Alrededor del 70% de los pacientes presentan síntomas prodrómicos que consisten en dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea o síntomas de vía respiratoria superior. Dentro los primeros días, generalmente menos de dos semanas, los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos y muchos son vistos inicialmente por psiquiatras. La ansiedad, el insomnio, el miedo, los delirios de grandeza, paranoides, la hiperreligiosidad, la manía son manifestaciones frecuentes; el

aislamiento social y el comportamiento estereotípico también se pueden llegar a observar. La pérdida de memoria a corto plazo es frecuente pero subestimada porque los síntomas psiquiátricos y los problemas del habla interfieren con frecuencia en la evaluación de la memoria. Una rápida desintegración del lenguaje, desde la reducción de la producción verbal y la ecolalia (generalmente con ecopraxia) hasta el mutismo franco, es frecuente y no puede atribuirse a una afasia cortical. En esta etapa se sospecha que muchos pacientes consumen drogas o sufren una descompensación psicótica aguda y son frecuentemente hospitalizados en centros psiquiátricos (14).

En los niños pequeños, el cambio de comportamiento puede ser difícil de detectar porque a menudo se presentan con rabietas, hiperactividad o irritabilidad en oposición a la psicosis franca. En los niños, el primer síntoma a reconocer es a menudo no psiquiátrico, por ejemplo, convulsiones, estado epiléptico, distonía, reducción verbal o mutismo. Algunos comportamientos son hipersexuales y violentos (por ejemplo, patear y morder a cuidadores y padres). Debido a la ansiedad y el insomnio, algunos niños necesitan sedación intensa.

Esta fase inicial de la enfermedad suele ser seguida por una disminución de la capacidad de respuesta que puede alternar entre períodos de agitación y catatonía. En esta etapa, los movimientos anormales y la inestabilidad autonómica son manifestaciones habituales. Las discinesias oro-lingual-faciales son los movimientos más característicos, pero otros tipos pueden ocurrir simultáneamente o alternar con coreoatetosis de miembros y tronco, movimientos elaborados de brazos y piernas, crisis oculógiras, distonía, rigidez y posturas opistótonas. Las

manifestaciones autonómicas más frecuentes son hipertermia, taquicardia, hipersalivación, hipertensión, bradicardia, hipotensión, incontinencia urinaria y disfunción eréctil. La superposición de movimientos anormales y convulsiones puede conducir a un sub-reconocimiento y uso innecesario de antiepilépticos para las discinesias que se interpretan como convulsiones. Eventualmente, muchos pacientes se vuelven comatosos, en un estado parecido al mutismo acinético o catatonía alternando con períodos de agitación. Las respuestas disociativas, como la resistencia a la apertura de los ojos, y la falta de respuesta a los estímulos dolorosos se observan con frecuencia durante el examen (13)(14).

Debido a que el síndrome catatónico también es una manifestación clínica en población psiquiátrica, cuya tasa varía según el diseño del estudio y los criterios diagnósticos; estudios prospectivos en pacientes hospitalizados con episodios psicóticos agudos sitúan la incidencia de catatonía en el rango del 7% al 17%. En pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo, las tasas han variado de 13% a 31% durante el siglo pasado. La Catatonía aparece en aquellos con trastorno bipolar o esquizofrenia (21). Es importante su definición clínica, la cual se ha determinado como la existencia de un síndrome compuesto por dos dominios distintos; uno constituido por catalepsia, posturas rígidas, mutismo y negativismo; y otro por ecofenómenos, obediencia automática, verbigeración y estereotipias, los cuales, en forma conjunta para cada dominio, constituyen elementos suficientes para establecer diagnóstico.

La clasificación más aceptada la divide en estuporosa o lentificada y excitada o delirante, sin embargo, dadas sus múltiples posibilidades etiológicas, su

categorización enfocada en la etiología ha intentado simplificar este proceso agrupándola en alteraciones metabólicas, neurológicas, psiquiátricas y tóxicas, incluyendo en esta última el síndrome neuroléptico maligno (SNM) y los efectos extrapiramidales producidos por el uso de neurolépticos. Huang et al, agruparon en tres categorías etiológicas los casos de catatonia, recogiendo una muestra de 34 pacientes, encontrando como signos clínicos y etiologías más frecuentes dentro de los datos obtenidos, llama la atención la mayor frecuencia de causas orgánicas, incluyendo entidades como encefalitis, tumores cerebrales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fiebre reumática, diabetes, trauma cerebral, insuficiencia renal, Parkinson y demencia. En cuanto a las enfermedades infecciosas, es fundamental recordar su alta prevalencia e implicaciones especialmente en la mortalidad, por lo que neuroinfecciones como encefalitis, meningitis y SIDA, se sugiere sean de descarte obligatorio (22).

Con el fin de estimar los síntomas que se superponen con los trastornos psiquiátricos primarios, Herken y colaboradores, realizaron un estudio donde se analizó la frecuencia en 100 pacientes con diferentes formas de encefalitis autoinmunes, inicialmente hospitalizados en un departamento psiquiátrico y la frecuencia de los síntomas psicóticos en la primera evaluación y durante el seguimiento. N = 31 pacientes de 100 (31%) fueron inicialmente hospitalizados en un pabellón de psiquiatría, por síntomas psicósomáticos o sospecha de ellos. Casi dos tercios de todos los pacientes (n = 60; 60%) presentaron síntomas psicóticos al inicio de la enfermedad, aunque no se requirió hospitalización, el 7% presentó síntomas psicósomáticos.

Los síntomas psiquiátricos no estaban distribuidos equitativamente en los tres grupos de encefalitis. Todos los pacientes con anticuerpos NMDAR (N = 53) mostraron síntomas psicóticos. En pacientes con anticuerpos positivos contra otros antígenos de superficie neuronal o intracelulares, los síntomas psicósomáticos fueron comunes en la presentación: 8/24 en el grupo no NMDAR (LGI1, CASPR2, mGluR5, Receptor de glicina) (33%), 5/23 en el grupo antígeno intracelular (GADAb, onconeuronales Yo, Hu, Ri, CV2) (22%). Sin embargo, los síntomas psicóticos ocurren: 6/24 en el grupo no NMDAR (25%), 4/23 en el grupo intracelular (17%). De los pacientes con anticuerpos NMDAR positivos, 21/53 (40%) fueron vistos por un psiquiatra en la primera evaluación, mientras que este fue el caso de sólo un paciente positivo para intracelular (4%).

Los pacientes del grupo no NMDAR también presentaron problemas psiquiátricos en la mayoría de los casos, como los cambios agudos de (N = 7; 29%), agresión / confusión (n = 6; 25%), o déficits de memoria (n = 8, 33%). Alucinaciones y delirios paranoides fueron también observados. Los síntomas neurológicos de este grupo fueron más característicos e incluyeron distrofia facioabraquial, convulsiones (FBDS, en pacientes con anticuerpos LGI1) (n = 7, 29%) y déficits sensoriomotores (n = 7, 29%). Los pacientes positivos para anticuerpos epítipo intracelular presentaron con menor frecuencia síntomas psiquiátricos, cambios de comportamiento agudos y déficit de memoria. La mayoría de los síntomas en este grupo fueron neurológicos, como déficit sensoriomotor, (n = 13; 57%), ataxia cerebelosa (n = 7; 30%), trastornos del movimiento (n = 3, 13%) y convulsiones generalizadas tónico-clónicas (N = 3, 13%). En la mayoría de los pacientes de los tres grupos, los síntomas neurológicos ocurrieron durante el primer mes de la enfermedad. Curiosamente, n = 13 (13%) de

todos los pacientes presentaron un estado de ánimo deprimido, en cuatro casos que condujeron al diagnóstico de depresión (9).

Por otro lado, se reporta que aproximadamente el 50% de las mujeres jóvenes con encefalitis autoinmune por NMDA tienen un teratoma ovárico que contiene tejido nervioso. En los niños y los hombres, la frecuencia de tumores es menor y de diferente histología (por ejemplo, hombres y mujeres mayores presentan carcinomas en lugar de teratomas).

En el caso de teratoma de ovario, el tumor por si solo contiene tejido neuronal maduro e inmaduro, dificultando en ocasiones la diferenciación de tejido neuronal normal microscópico. Al igual que en el cerebro, estas neuronas al tener receptores NMDA, contribuyen a la activación de la respuesta autoinmune (14). Se ha postulado que el antígeno liberado por las células apoptóticas del tumor, es procesado por las células presentadoras de antígeno, en los ganglios linfáticos regionales, donde se encuentran las células B de memoria, iniciando así la producción de anticuerpos. Después de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) o llegar al cerebro a través del plexo coroideo, las células B de memoria sufrirían estimulación, maduración, expansión clonal, y la maduración en la producción de anticuerpos. Las células plasmáticas son de vida larga (meses a años) y al encontrarse protegidas por BHE explica la frecuencia de cuadros refractarios al tratamiento con inmunoterapia y medicamentos administrados por vía sistémica (23). Dos estudios recientes en los que se generaron anticuerpos recombinantes del receptor NMDA a partir de células B y células plasmáticas expandidas presentes en el LCR de pacientes con encefalitis del receptor anti-NMDA, junto con investigaciones que muestran la

síntesis intratecal de anticuerpos, proporcionan un soporte robusto de la producción de anticuerpos en SNC (14).

No obstante que la encefalitis por anti NMDA tiene mayor frecuencia, los síntomas psicóticos son comunes en otras encefalitis autoinmunes. Por ejemplo, los pacientes con anticuerpos contra el complejo de canales de potasio dependientes de voltaje (VGKCc) frecuentemente presentan alucinaciones, depresión y déficit de memoria. Los síntomas neuropsiquiátricos se encontraron en el 44% de los pacientes con anticuerpos VGKCc positivos, ocasionalmente tratados para los diagnósticos psiquiátricos primarios (14).

Existen tres principales anticuerpos que afectan preferentemente al sistema límbico, estos son anticuerpos dirigidos al receptor AMPA, receptor GABA_B, LGI1 en menor intensidad al receptor Caspr2. El término encefalitis límbica se refiere a un proceso inflamatorio que involucra el sistema límbico, incluyendo los lóbulos temporales medial, el hipocampo, la amígdala y la corteza frontobasal y cingulada.

El cuadro clínico de la encefalitis límbica incluye el desarrollo rápido (generalmente días o pocas semanas) de cambios de humor, depresión, ansiedad y pérdida dramática de la capacidad de formar nuevos recuerdos (denominados clínicamente memoria de corto plazo). Además, hay un componente variable de amnesia retrógrada que abarca predominantemente unas pocas semanas o meses antes de la aparición de la enfermedad. Estos síntomas suelen estar acompañados de convulsiones del lóbulo temporal y de los hallazgos del EEG o de la RM que demuestran la implicación de los lóbulos temporales. El sello distintivo del síndrome es el déficit de memoria anterógrada de las personas, los lugares, los objetos, los

hechos y los acontecimientos como un fallo de los mecanismos de la memoria declarativa o explícita.

En la encefalitis autoinmune anti receptores AMPA la mayoría de los pacientes (mediana de edad 62 años, rango: 23-81, 64% mujeres) desarrollan un síndrome típico de encefalitis límbica, el 40% de ellos muestra síntomas adicionales más allá del sistema límbico y sólo unos pocos pacientes presentan un síndrome diferente, como la demencia progresiva o la psicosis. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen un tumor subyacente que incluye SCLC, timoma y menos frecuentemente cáncer de ovario, de mama, o teratoma.

La forma de encefalitis límbica que se produce en asociación con los autoanticuerpos LGI1 afecta preferencialmente a los pacientes mayores (edad media 60 años) con un ligero predominio masculino, y el 60% de los pacientes presentan hiponatremia en la presentación de los síntomas. El déficit de memoria y otros síntomas de disfunción límbica pueden ser precedidos por episodios de crisis facio-braquial o crural que duran unos segundos y pueden repetirse muchas veces durante el día. Los estudios de IRM muestran hiperintensidad de los ganglios basales en el 42%, lo que sugiere una localización de los ganglios basales, la región cortical frontal e hipocampo. Alrededor del 70% de los pacientes muestran una mejora neurológica sustancial después de la inmunoterapia, pero sólo el 35% son capaces de volver a su función cognitiva de referencia. Las recaídas clínicas ocurren en el 24-35% de los pacientes. A diferencia de otras formas de encefalitis límbica paraneoplásica o autoinmune, la mayoría de los pacientes con anticuerpos LGI1 no tienen cáncer (el 5% tiene timoma).

Respecto a la encefalitis con anticuerpos Caspr2, un estudio de 38 pacientes (edad media 66 años, rango: 25-77, 34 hombres) mostró que el 77% presentaba tres o más de los siguientes síntomas: encefalopatía, síntomas cerebelosos, hiperexcitabilidad del sistema nervioso periférico, desregulación autonómica, insomnio, dolor neuropático o pérdida de peso.

Otro tipo de encefalitis es por anticuerpos del receptor GABA_B. Los pacientes muestran signos de encefalopatía con cambios en el comportamiento, cognición o conciencia. Algunos pacientes también desarrollan signos neurológicos focales. Los hallazgos del LCR son variables y anormales en la mayoría de los casos e incluyen pleocitosis, concentración elevada de proteínas o bandas oligocónicas. Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen un tumor subyacente, principalmente un timoma (14).

Lo anterior da un panorama amplio sobre la gran variabilidad de manifestaciones clínicas existentes en los diversos subtipos de encefalitis autoinmune que se han descrito hasta este momento, si bien, cada una de ellas cuenta con sus particularidades, se describen aquellas que dentro de nuestro campo de estudio presentan mayor número de manifestaciones neuropsiquiátricas.

NEUROBIOLOGIA

La encefalitis autoinmune anti NMDAR se incluye en el grupo donde los autoanticuerpos son dirigidos contra receptores neuronales excitadores o inhibidores o proteínas implicadas en la integración de la señal somatodendrítica, agrupación y modulación de receptores, sináptica recaptación vesicular, o sinaptogénesis.

Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos de glutamato compuestos por dos subunidades GluN1 y dos GluN2 o GluN3. Con la madurez muchos receptores GluN1 / GluN2B se vuelven en gran medida extra-sinápticos en las neuronas del hipocampo, y GluN1 / GluN2A / GluN2B se convierten en los principales receptores sinápticos en el hipocampo y el prosencéfalo. La subunidad GluN1 ha demostrado el papel de este receptor en el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (14).

Una de las explicaciones de los síntomas psicóticos presentes en la encefalitis anti-NMDA-R es la hipofunción NMDA-R, particularmente dada la relación entre la NMDA-R y la esquizofrenia. Aunque la "hipótesis dopaminérgica" ha sido previamente el modelo explicativo más amplio de la esquizofrenia, la investigación en las dos últimas décadas ha arrojado a la luz un mecanismo potencial diferente a la hipofunción NMDA-R con desregulación del glutamato.

Las redes cognitivas que se ven afectadas por la hipofunción NMDA-R, son tres, el subículo, región efectora del hipocampo; la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), función ejecutiva y memoria de trabajo; y el área tegmental ventral (ATV), que facilita el desarrollo episódico, memoria de trabajo y la motivación.

En cada uno de estos nodos los insumos excitatorios glutamatérgicos (principalmente del hipotálamo lateral), las neuronas piramidales o dopaminérgicas proporcionan colaterales a las interneuronas GABAérgicas que contienen NMDA-R, que a su vez inhiben el disparo piramidal excesivo. Las interneuronas GABAérgicas en el subículo y DLPFC son parvalbúminar positiva (PV), y en las DLPFC se caracterizan por ser las células de aceleración rápida, que están implicadas en la

generación de oscilaciones gamma sincronizadas. *Mientras que en el ATV las interneuronas GABAérgicas también contienen NMDA-R y son descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)*. Las neuronas del ATV dopaminérgicas (DN) se proyectan al núcleo accumbens (NAc), DLPFC e hipocampo, y el núcleo accumbens inhibe el globo pálido medial (GPm), que a su vez inhibe el ATV (23). Por lo que la hipofunción del receptor NMDA se asocia con el aumento del disparo piramidal, que aumenta la actividad inhibitoria de la NAc sobre la GPm y disminuye el tono inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV. Esta conduce a un aumento de la producción de dopamina, como se encuentra en las psicosis, junto con deterioro de la memoria de trabajo relacionados con la función alterada de PV (23). Los estudios apoyan el concepto de que los anticuerpos de los pacientes disminuyen los receptores NMDA (y la función) no sólo a nivel postsináptico de la sinapsis glutamatérgica, sino también a nivel de interneuronas inhibitoras, contribuyendo al estado hiperglutamatérgico (14).

La evidencia de la participación del NMDA-R y el rol del glutamato en la esquizofrenia proviene principalmente de los estudios sobre la fenciclidina y la ketamina, antagonistas del NMDA-R, que producen síntomas psicóticos y deterioro cognitivo similar al observado en la esquizofrenia. Las vías glutamatérgicas en la corteza ejercen tanto control directo estimulante como inhibidor indirecto (a través de las interneuronas GABA) sobre las vías dopaminérgicas subcorticales, sin embargo, hay evidencia convincente de que la desregulación del glutamato en la esquizofrenia está específicamente asociada con NMDA- R, ya que los trastornos

de otras vías glutamatérgicas no producen síntomas compatibles con la esquizofrenia.

Otros Estudios como el de Hughes y colaboradores y Drachman y cols, demuestran que la unión específica de los anticuerpos de pacientes a la subunidad GluN1 del receptor NMDA altera la interacción normal entre el receptor NMDA y EphB2, conducen a la pérdida rápida y reversible de NMDA- R superficial mediante el taponamiento e internalización mediados por anticuerpos. La internalización de los receptores NMDA causada por los anticuerpos de los pacientes conduce a una reducción de las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA, alteración de la potenciación a largo plazo (14) (15). El receptor Ephrin B2 (EphB2) es miembro de una familia de receptores tirosina quinasas que modulan formación de potenciación a largo plazo (LTP), probablemente a través de su interacción con los receptores NMDA que resulta en la estabilización y agrupamiento de estos receptores en la membrana postsináptica. La activación de este receptor podría modificar o prevenir los efectos de anticuerpos (14).

En un número sustancial de pacientes con encefalitis autoinmune, el desencadenante de la respuesta autoinmune es desconocido. En estos casos los estudios de detección de un tumor oculto o infecciones víricas recientes son negativos. La edad temprana y la ausencia de factores de riesgo de tumor en algunos pacientes, así como un largo seguimiento clínico durante el cual los pacientes permanecen libres de tumor, apoyan la existencia de otros desencadenantes inmunológicos desconocidos. El hecho de que algunos pacientes, incluso los muy jóvenes, tengan otros autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares

(ANA), anticuerpos tiroideos con una frecuencia superior a la esperada en la población normal sugieren una predisposición subyacente a la autoinmunidad. La susceptibilidad genética para desarrollar encefalitis autoinmune sólo se ha investigado en algunos de estos trastornos. Estudios recientes muestran asociaciones HLA específicas en pacientes con anticuerpos LGI1 e IgLON5 (24).

DIAGNOSTICO

Los errores diagnósticos son comunes, debido a la alta frecuencia de trastornos mentales en pacientes con neuroinfección.

El diagnóstico definitivo puede realizarse en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1, después de la exclusión razonable de otros trastornos. Los criterios notificados para la positividad de anticuerpos son: (1) inmunohistoquímica del tejido cerebral optimizado para antígenos de superficie celular (altamente sensible y con un patrón de inmunotinción altamente específico); (2) un ensayo basado en células de riñón embrionario humano que expresan la subunidad NR1 del NMDAR. Todos los pacientes con encefalitis anti-NMDAR tienen anticuerpos NR1 en el LCR (100% detectables con ambas técnicas), pero los anticuerpos en suero se encuentran menos frecuentemente (91% con inmunohistoquímica, 86% con el ensayo basado en células). Por lo que pueden ocurrir casos falsos positivos y falsos negativos cuando sólo se utiliza suero en el ensayo basado en células (24).

El diagnóstico probable de acuerdo con Gaust et al, Puede hacerse cuando se cumplen los siguientes tres criterios:

1. Inicio rápido (menos de 3 meses) de al menos cuatro de los seis siguientes grupos principales de síntomas: comportamiento anormal (psiquiátrico) o disfunción cognitiva, disfunción del habla (presión del habla, reducción verbal, mutismo), convulsiones, trastornos del movimiento (discinesias o rigidez / posturas anormales), disminución del nivel de conciencia y disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes resultados del estudio de laboratorio: EEG anormal (actividad focal o difusa lenta o desorganizada, actividad epiléptica o pincel delta extremo), CSF con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Exclusión razonable de otros trastornos

El diagnóstico también puede realizarse en presencia de tres de los grupos de síntomas anteriores acompañados de un teratoma sistémico, para esto último, deben realizarse estudios de imagen en busca de tumoración. Las pruebas más útiles incluyen ultrasonido pélvico y transvaginal, resonancia magnética, y tomografía computarizada (7).

Dentro de los estudios de laboratorio en el de LCR, puede mostrar anticuerpos IgG frente a la subunidad GluN1 del receptor NMDA a menudo acompañados de cambios inflamatorios incluyendo pleocitosis o índice de IgG elevado, y aumento normal o leve de la concentración total de proteínas. El EEG muestra actividad lenta general en el rango de theta o delta, a menudo con actividad epiléptica superpuesta.

Un patrón de actividad EEG denominado "delta brush", en el que se presentan ráfagas de actividad rítmica de frecuencia beta de 20 a 30 Hz en ondas delta rítmicas (1-3 Hz) es altamente sugestivo de este trastorno, pero sólo ocurre en un pequeño subgrupo de pacientes.

La RM convencional es normal en el 60% de los pacientes y el otro 40% presenta anomalías cerebrales o subcorticales leves o transitorias, cerebelosas o cerebrales (14). La hiperintensidad de la señal T2 o FLAIR puede observarse en el hipocampo, la corteza cerebelosa o cerebral, las regiones fronto basales e insulares, los ganglios basales, el tronco encefálico y, con poca frecuencia, la médula espinal. Los hallazgos suelen ser leves o transitorios y pueden acompañarse de sutiles contrastes en las áreas afectadas o en las meninges (15). Sin embargo, es importante saber que los pacientes con encefalitis autoinmune podrían presentarse con alteraciones de la memoria o del comportamiento sin fiebre o alteración en el nivel de conciencia, o con los resultados normales de LCR. En la mayoría de los pacientes durante las primeras etapas de la enfermedad se experimentan hallazgos que podrían ser normales o no específicos en la resonancia magnética cerebral (7). Es por ello que, desde el punto de vista clínico, es evidente que los psiquiatras deben ser conscientes de la posibilidad de encefalitis autoinmune y considerarla en el diagnóstico diferencial cuando se evalúan pacientes con catatonía o psicosis de inicio repentino, particularmente cuando estos se acompañan de deterioro rápido y severa disfunción autonómica. La identificación oportuna podría alterar el tratamiento dramáticamente, ya que el uso de antipsicóticos, que son el tratamiento de primera línea para la psicosis han tenido resultado dañino en casos de encefalitis anti-NMDA-R (7).

Herken y colaboradores, realizaron un estudio en pacientes con encefalitis anti-NMDA. Los pacientes que fueron tratados principalmente en un departamento de psiquiatría (n = 35) se dividieron en dos grupos. En el primer grupo, los síntomas comenzaron entre 2007 y 2012. Aquí, el retraso diagnóstico fue muy prolongado con un tiempo medio de 483 días. En el segundo grupo con inicio de síntomas entre 2013 y 2016, el tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico fue de 74 días. Es posible que existan muchos más casos que no se identifican, en particular cuando se trata de diferenciar la encefalitis anti-NMDA-R de otras enfermedades cerebro-toxicológicas, como la catatonía o el síndrome neuroléptico maligno (13). Con el fin de reducir el retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de encefalitis autoinmune, se analizó la constelación de síntomas neurológicos y psiquiátrico, más comunes, estas constelaciones se clasificaron como "banderas amarillas" (movimientos anormales orofaciales, de extremidades, discinesias, inestabilidad autonómica, déficit neurológico focal, afasia o disartria, psicosis aguda, hiponatremia, catatonía, cefalea, otras enfermedades autoinmunes) y "banderas rojas"(pleocitosis linfocítica del líquido cefalorraquídeo o bandas oligoclonales específicas del LCR sin evidencia de infección, convulsiones epilépticas, distonías faciales, síndrome neuroléptico maligno sospechado, anomalías de la RM (hiperintensidades, patrón de atrofia), anomalías EEG con disminución de la actividad epiléptica o delta brush dependiendo de su poder para predecir la presencia de autoanticuerpos en estos pacientes (9). Ello permite a los clínicos el inicio de un protocolo de estudio oportuno.

TRATAMIENTO

El pronóstico de las encefalitis autoinmunes depende en gran medida del inicio rápido de la inmunoterapia. Cualquier retraso en el diagnóstico aumenta los costos y la morbilidad, mientras que los resultados del inicio de inmunoterapia temprana permiten una recuperación sustancial en el 70 a 80% de los pacientes. Por lo que el momento de la inmunoterapia, la resección del teratoma en caso de presentarlo, tratamiento sintomático (crisis convulsivas, discinesias, síntomas psicóticos), y rehabilitación física es importante (14). Una serie de casos de pacientes con trastornos autoinmunes del SNC han demostrado que la inmunoterapia temprana confiere un mejor resultado del tratamiento que el tratamiento retrasado. La falta de respuesta a una modalidad (por ejemplo, corticosteroides) no excluye la respuesta a otro agente (p. Ej., Inmunoglobulina IV [IVIg]). Los protocolos de tratamiento típicos incluyen 1000 mg / d de metilprednisolona IV o 0,4 g / kg / d de IVIg durante 5 días consecutivos. Para aquellos con trastornos más leves, las infusiones semanales de metilprednisolona IV pueden ser suficientes.

En los pacientes con respuestas tempranas limitadas a los esteroides, el intercambio plasmático puede darse como todos los intercambios de otros días (cinco a siete tratamientos) durante 10 a 14 días. Si IVIg es el tratamiento primario utilizado, se puede utilizar una infusión semanal de 0,4 g / kg. Después del ensayo inicial de la terapia, el paciente debe ser reevaluado para determinar objetivamente la respuesta a la inmunoterapia. En pacientes sin tumor o con retraso en el diagnóstico, si una serie rápida de ensayos de inmunoterapia no es beneficiosa, se debe continuar con el tratamiento con esteroides o IVIg y se debe introducir otro inmunosupresor (como rituximab o ciclofosfamida) Además, se requieren niveles

terapéuticos de fármacos antiepilépticos y terapia de apoyo durante semanas o meses (18).

El proceso de recuperación es lento, inicialmente con mejoría gradual de disfunción autonómica, crisis convulsivas y movimientos anormales (meses) y posterior mejoría de funciones cognitivas y manifestaciones conductuales que intervienen con la reintegración social del paciente (14). Es por lo que se requiere un manejo multidisciplinario para el abordaje de la gran variabilidad de manifestaciones. Un tratamiento adecuado, disminuye secuelas de la enfermedad y brinda un mejor pronóstico en la calidad de vida del paciente.

3. METODOLOGIA

JUSTIFICACION:

Las enfermedades cerebrales con frecuencia condicionan alteraciones en funciones mentales y conductuales. En la práctica clínica nos encontramos con situaciones que requieren diagnóstico diferencial preciso y tratamiento especial. Generalmente esto implica retos diagnósticos y terapéuticos, y con frecuencia los abordajes convencionales son insuficientes para proporcionar el marco clínico, académico y científico necesario.

El predominio de síntomas psiquiátricos tempranos lleva a menudo a los pacientes a buscar inicialmente la evaluación y el tratamiento psiquiátricos. (2) Por lo que la psiquiatría, tiene una participación fundamental en el abordaje de pacientes que tienen, al mismo tiempo, enfermedades neurológicas y trastornos o síntomas mentales (por ejemplo, trastornos psicóticos). Sin embargo, ha sido significativamente menos representada en la literatura psiquiátrica a pesar de los síntomas psiquiátricos prominentes y la importancia de la participación psiquiátrica en el tratamiento.

Al ser un hospital de alta concentración, es importante contar con datos que dimensionen cuantitativa y cualitativamente las características de esta demanda para el diseño de los servicios de urgencias y la asignación de recursos humanos, así como para sensibilizar a los psiquiatras practicantes sobre la necesidad de un amplio diagnóstico diferencial al evaluar a los pacientes con nuevos síntomas de algunas formas de sintomatología psiquiátrica. Esta necesidad se apoya al

examinar la superposición de la sintomatología y la neurobiología entre las manifestaciones, como la catatonía y la psicosis.

Este estudio tiene el interés de registrar la totalidad de la demanda recibida y de poder complementar esas informaciones parciales. El fin de generar información confiable que permita conocer la situación de estos pacientes en el hospital contribuyendo a la generación de nuevo conocimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Este trabajo de investigación pretende determinar las principales patologías neurológicas con manifestaciones psiquiátricas atendidas en esta Institución. Se realizó un estudio descriptivo de pacientes mayores de 18 años valorados en el servicio de urgencias y pacientes hospitalizados en el hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” que ameriten ser referidos a otra institución debido a sospecha diagnóstica neurológica por manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas agudas. Se obtuvieron los datos de hoja diaria, de referencias y registro de pacientes trasladados, de donde se registraron los datos generales, sitio de referencia y teléfono proporcionado por familiar acompañante y/o paciente; se procedió a realizar enlace con el fin de conocer diagnóstico definitivo. El estudio se realizó entre los meses de junio de 2017 a marzo de 2018.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Es la encefalitis autoinmune la principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas?

OBJETIVOS:

Objetivo general:

1. Determinar si la encefalitis autoinmune es la principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas.

Objetivos específicos:

1. Corroborar la presencia de trastorno neurológico en pacientes valorados en el servicio de urgencias y de hospitalizados en HPFBA.
2. Obtener el número de referencias por manifestaciones neuropsiquiátricas realizadas a otras instituciones.
3. Conocer la frecuencia en cada uno de los destinos de referencia.

HIPOTESIS:

- **INVESTIGACIÓN:** La encefalitis autoinmune es la principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas
- **NULA:** La encefalitis autoinmune no es la principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Encefalitis Autoinmune	Clínicamente 1) Inicio subagudo (menor a tres meses), déficit de memoria de trabajo, alteración estado mental; síntomas psiquiátricos. 2) Al menos uno de los siguientes: - síntomas focales, crisis convulsivas, pleocitosis en LCR, RM con hallazgos sugestivos. 3) No se explica por otra causa. Definitiva. Detección de auto anticuerpos específicos.	Posible y probable se cumplen tres criterios clínicos + laboratorio+ Imagen Definitiva: con confirmación anticuerpos	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia
Manifestaciones Neuropsiquiátricas	Síntomas y signos que son atribuibles a enfermedades del sistema nervioso y se encuentran en la interfase de psiquiatría y neurología.	Síntomas del afecto. Síntomas psicóticos. Alteraciones cognitivas. Alteraciones conductuales y de la personalidad	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia
Sin diagnóstico	El procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud, fue negativo	No cumple con los criterios diagnósticos C-10 y/o DSM-V	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia
Lugar de referencia	Institución de salud al que se le menciona puede conducirse para obtener atención médica especializada.	HGM INNyN XOCO Balbuena HGGea IMSS ISSSTE INP Otros	Dependiente Nominal Cualitativa	Códigos usados para cada institución
Delirium	Síndrome cerebral orgánico agudo que se caracteriza por depresión del nivel de conciencia, alteraciones de la atención, deterioro global de funciones cognitivas y alteraciones perceptivas, con aumento o disminución de la actividad psicomotora, es de curso fluctuante. Duración menor a 6 meses.	Cumple con los criterios diagnósticos C-10 y/o DSM-V	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia
Trastorno psicótico agudo	Trastorno mental que causa ideas y percepciones anormales, en el que se presentan una pérdida de la evaluación de la realidad. Con una duración mayor a un día y menor a un mes.	Cumple con los criterios diagnósticos de CIE-10	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia

Síndrome catatónico	Conjunto de síntomas y signos que pueden ser por varias causas, se caracteriza por alteraciones del afecto, expresión voluntaria del pensamiento y conducta motora.	Cumple con los criterios diagnósticos de CIE-10	Independiente Nominal Cualitativa	Presencia/ausencia
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	En años desde el nacimiento	Independiente Intervalar Cuantitativa	Años
Sexo	Denominación de las características físicas que hace referencia a la cualidad hombre o mujer.	Se identifica como: Mujer Hombre	Independiente Nominal Cualitativa	Mujer Hombre

MUESTREO: Los datos de junio 2017 a marzo 2018 fueron extraídos y analizados del "libro hojas diarias de guardia" y libro de "referencias", documento de registro clínico en donde se anotan diariamente todos los casos atendidos por el equipo de urgencias psiquiátricas, y de registro de pacientes ingresados y trasladados a otra institución de salud. La definición de la muestra se obtiene sobre la hoja de registro de los casos durante los meses de junio de 2017 a marzo de 2018. Se notificó y solicitó a familiar y/o paciente su autorización para ser contactados vía telefónica, con el fin de informar el diagnóstico posible.

MUESTRA: obtenida intencional por cuota en tiempo, de pacientes mujeres y hombres, con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas atendidos por el equipo médico (adscritos y residentes) de psiquiatría en los servicios de urgencias y hospitalización de HPFBA y referidos a otras instituciones de salud entre junio de 2017- marzo de 2018.

TAMAÑO DE MUESTRA: se revisaron un total de 403 referencias del servicio de urgencias y hospitalización. Se obtuvo el posible diagnóstico en 325 pacientes (183 entre 18 a 59 años y 142 mayores de 60 años).

CRITERIOS DE SELECCION

Inclusión:

1. Hombre o mujer mayores de 18 años con datos clínicos neuropsiquiátricos sugestivos de trastorno neurológico agudo que sean referidos desde servicios de urgencias y/o servicio de hospitalización a otra institución de salud.

Entendiendo como síntomas neuropsiquiátricos: Síntomas del afecto (Ansiedad, depresión, manía insomnio, irritabilidad). Síntomas psicóticos (ideas delirantes, alucinaciones, prueba de realidad desviada). Alteraciones cognitivas (memoria, atención, velocidad de procesamiento de información etc.). Alteraciones conductuales, motoras y de la personalidad.

2. Pacientes que en hoja diaria de urgencia hayan sido referidos a otra institución (INNyN, HGM, Balbuena, HGGea, Las Americas, Xoco, IMSS, ISSSTE, INP, INN, Otros).

Exclusión:

1. Pacientes que en hoja diaria de urgencia hayan sido referidos al servicio de psiquiatría de otra institución de salud.
2. Paciente referido a otra Institución de salud general o psiquiátrica por algunas otras causas no neuropsiquiátricas agudas.
3. Paciente con cuadro clínico crónico, con síntomas neuropsiquiátricos de más de tres meses de duración.

4. Pacientes que cuenta con diagnóstico de epilepsia y acuden por agudización de manifestaciones conductuales.
5. Pacientes que presentan consumo de sustancias de abuso, excepto tabaco (no más de 5 cigarrillos/día), alcohol (no más de 5 copas diarias o de forma continua y consecutiva: menos de 40g de alcohol) y café (menos de 500mg de cafeína, aprox. 7 tazas diarias), de acuerdo con valores sugeridos por OMS para cada sustancia.

Eliminación:

1. Referencias que no cuenten con teléfono.
2. Pacientes que no accedan a participar en el estudio
3. Pacientes cuyos familiares no acepten que participen en el estudio.
4. Pacientes que no acudieron a sitio de referencia.

TIPO DE ESTUDIO: observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, de pacientes atendidos en HPFBA.

INSTRUMENTOS DE MEDICION

- Se registró en formato previamente establecido edad, sexo, sitio de referencia, diagnóstico neurológico y el diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con el sistema DSM-V-CIE-10, tomando en cuenta diagnósticos neuropsiquiátricos adicionales no codificados en dicho sistema. (Anexo 1)
- DSM V
- CIE-10

PROCEDIMIENTO:

- Primero se presentó el protocolo de estudio a los asesores teórico y metodológico. Posteriormente se solicitó la aprobación del proyecto de tesis por parte del Comité de investigación y Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.
- Posteriormente se solicitó al jefe del servicio de urgencias y hospitalización continua autorización para la realización del proyecto de investigación, con firma de carta solicitud para realizar el estudio.
- Se solicitó a personal médico, realizar la solicitud y notificación a familiar y/o paciente que cumplan con los criterios de inclusión.
- Se revisó el libro de hojas diarias de guardia para buscar referencias que cuenten con clave diagnóstica (trastorno psicótico agudo, síndrome confusional agudo, síndrome catatónico, síndrome afectivo agudo), y se obtuvo el nombre de paciente.
- Se procedió a buscar las 403 referencias de pacientes en libro de referencias, se obtuvieron los datos generales y en registro de pacientes trasladados a otra institución de salud entre junio de 2017 y marzo de 2018.
- Se registró en formato previamente establecido edad, sexo, teléfono proporcionado, sitio de referencia, y síntomas neuropsiquiátricos, diagnóstico presuntivo y diagnóstico probable.
- Se realizó enlace para conocer y corroborar diagnóstico probable. Recabando la información en un total de 325 pacientes.

- Al final de este período, los datos recabados se vaciaron en un formato de análisis.

COSTOS Y MATERIALES: Para la realización de este estudio, se requirió teléfono para posterior comunicación con el paciente y/o familiares. El área de trabajo social facilitó sus instalaciones. Se requirieron copias, bolígrafos. El costo de este material fue cubierto por el médico residente de psiquiatría Adriana Coronado Chávez.

CONSIDERACIONES BIOETICAS

- Previa participación en el estudio, se solicitará consentimiento/asentimiento informado y notificará la posibilidad de ser contactados vía telefónica para solicitar su posible diagnóstico.
- Durante la realización de este estudio el trato que recibieron los participantes fue digno y de respeto, cumpliendo los principios éticos que se cuidaran durante la elaboración. Se tomaron en cuenta los siguientes principios de la bioética:
- Beneficencia: Ante todo, se busca brindar beneficio al paciente, ya que una detección temprana, brinda la oportunidad de detectar sintomatología que agrave la condición del paciente, una canalización adecuada de los pacientes y abordaje terapéutico.
- No maleficencia: Ningún participante será perjudicado de forma alguna, se respetarán sus derechos fundamentales y no serán lastimados de ninguna forma.

- Autonomía: El participante tiene la decisión total acerca de si participa o no en el estudio, y puede abandonarlo en el momento que desee.
- Justicia: Todos los participantes que cumplan con los criterios de selección pueden participar en el estudio si así lo desean, nadie será discriminado por ninguna condición social.
- Es importante señalar que la información que se obtenga será resguardada y únicamente usada para fines de investigación, los datos no serán de uso del dominio público y el resguardo de la información se dará por el encargado de la investigación y por el equipo tratante del paciente, siendo absolutamente confidencial y aclarándose que en ninguna publicación que resulte de dicha investigación se dará a conocer la identidad de los pacientes.
- El valor de esta investigación, así como el beneficio para los pacientes consistirá en conocer que con su participación ayudaran a diseñar mejores estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico, y en función de los hallazgos, se podrá determinar la conducta a seguir en cuanto a prevención y manejo.
- La selección se realizó en base a los criterios de inclusión de la investigación. En ningún momento se discriminó por motivos de raza, edad, condición económica, preferencia sexual o religión.
- De acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación

para la salud, TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la investigación en Seres Humanos, CAPITULO I. Artículo No. 17 en:

II. Investigación con riesgo mínimo: estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico y tratamiento rutinarios, entre los que se considera: pesar el sujeto, prueba de agudeza auditiva, electrocardiograma, tomografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulara la conducta del paciente, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación.

ANALISIS ESTADISTICO

Al final de los periodos mencionados, los datos recabados se vaciaron en un formato para su análisis estadístico, el cual se hizo con estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica, y posteriormente se realizó análisis de comparación de los motivos de referencia con chi cuadrada. Los resultados se muestran en grafica de barras y pastel.

4. RESULTADOS

Con el objetivo de identificar las referencias por manifestaciones neuropsiquiátricas se revisaron los registros de hojas diarias de los servicios correspondientes.

Tabla 1. Distribución de las referencias generadas con número total

Referencias	n
Totales de urgencias	9437
A Hospital General	1770
Del servicio de Urgencias	386
De Hospitalización	17

Tabla 1. Se muestra la distribución de las referencias realizadas por mes. De junio de 2017 a marzo de 2018 se atendieron 9,437, lo que significó una media promedio de 857.9 al mes y 25.85 al día. Del total, 1,770 (18.75%) fueron referencias a hospital general, un promedio de 160.9 al mes, 4.84 al día. Dentro de las referencias que cumplían con criterios de inclusión se obtuvieron 403 referencias por manifestaciones neuropsiquiátricas, 386 se generaron en el servicio de urgencias psiquiátricas y 17 en área de hospitalización.

En la siguiente tabla se muestra la distribución por sexo, y grupo de edades en números totales y porcentajes de la muestra.

Tabla 2. Distribución por sexo y grupo de edades

Sexo	18 a 59 años	60 a 84 años	Total
Femenino	139	77	216
Masculino	122	65	187
Total	261	142	403

Tabla 2. Del total del grupo, 261 pacientes fueron entre 18 a 59 años y 142 para 60 a 84 años. Doscientos dieciséis fueron del sexo femenino (53.59%) y ciento ochenta del sexo masculino (46.40%).

Los principales motivos de consulta por los cuales los pacientes solicitaron una valoración en servicio de urgencias psiquiátricas.

Tabla 3. Motivo de consulta/Características clínicas en números totales y porcentajes.

Motivo de consulta	n= 403	%
Síntomas psicóticos agudos	104, 99	50.37
Estados confusionales agudos	42	10.42
Deterioro cognitivo predominio desorientación	7,35	10.42
Síntomas del estado de ánimo hacia la manía	36	8.93
Movimientos involuntarios	23	5.70
Agitación psicomotora-heteroagresividad	19	4.71
Síndrome catatónico	18	4.46
Crisis convulsiva	9, 8	4.21
Síntomas del estado de ánimo hacia la ansiedad	3	0.74

Tabla 3. Se observan las principales características clínicas por las cuales los pacientes con sospecha de trastorno neurológico agudo solicitaron una valoración en servicio de urgencias psiquiátricas. Los síntomas psicóticos (ideas delirantes y alucinaciones auditivas) constituyen el dato clínico más frecuente 50.73%. En menor porcentaje se encuentran estados confusionales agudos 42%, desorientación 10.42 %, síntomas maniacos 8.93 %, movimientos involuntarios 5.7%, agitación psicomotora 4.71 %, síndrome catatónico 4.46%, crisis convulsivas 4.21% y ansiedad 0.74 %.

Los principales síndromes neuropsiquiátricos que fueron el motivo de referencia a otra institución médica de acuerdo con el servicio donde se generaron.

Tabla 4. Síndromes neuropsiquiátricos en pacientes atendidos

Síndrome Neuropsiquiátrico	Urgencias	Hospitalización	n=403	%
Delirium	141	6	147	36.46
Trastorno Psicótico Agudo	65	0	65	16.12
Encefalitis	46	3	49	12.15
Deterioro cognitivo	37	0	37	9.18
Síndrome convulsivo	30	2	32	7.94
EVC	16	0	16	3.97
Síndrome Catatónico	11	2	13	3.22
Motor	11	2	13	3.22
Episodio maniaco	8	0	8	1.98
TCE	6	1	7	1.73
Síndrome febril	1	1	2	0.49
Síndrome tumoral	2	0	2	0.49
Otros	12	0	12	2.97
TOTAL	386	17	403	

Los diagnósticos nosológicos más frecuentes en cuanto a la alteración mental y del comportamiento fueron delirium (n=147, 36.46%), trastorno psicótico agudo (n=65, 16.12%), encefalitis (n=49, 12.15%), deterioro cognoscitivo, sin especificarse criterios de demencia (n=37, 9.18%), síndrome convulsivo (n= 32, 7.94%), evento vascular cerebral (n=16, 3.97%), síndrome catatónico (n=13, 3.22%). El valor de asociación de chi cuadrada con urgencias (P mayor .008), no fue significativa en relación con el de hospitalización.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia en cada uno de los destinos de pacientes referidos en números totales y porcentajes.

Tabla 5. Frecuencia de los principales destinos de referencia.

Destino	18 a 50 años n, %	59 a 84 años n, %	Total n, %
INNN	111 (42.5)	4 (2.8)	115 (28.5)
HGM	73 (20.22)	57 (40.14)	130 (32.25)
GEA González	14 (3.87)	20(14.08)	34 (8.43)
XOCO	6 (1.66)	0	6 (1.48)
Hosp. Balbuena	2 (0.55)	1 (0.70)	3 (0.74)
Hospital Juárez	3 (0.83)	3 (2.11)	6 (1.48)
Hospital Generales	13 (3.60)	15 (10.56)	28 (6.94)
IMSS	13 (3.60)	19 (13.38)	32 (7.94)
ISSSTE	12 (3.32)	23 (16.19)	35 (8.68)
INPRF	3 (0.83)	0	3 (0.74)
Otros	11 (3.04)	0	11 (2.72)
TOTAL	261(64.76)	142 (35.23)	403 (100)

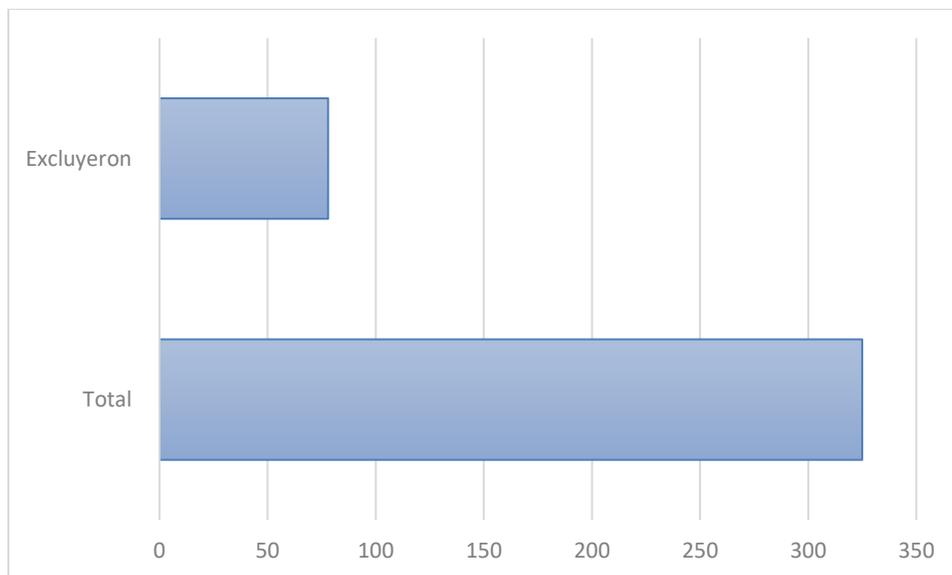
HGM Hospital General de México, INNN Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Del total de la muestra, dentro de los principales destinos de pacientes referidos en primer lugar fue el Hospital General de México 32.25% (n= 130), seguido en orden descendente por Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 28.5% (n= 115), derechohabientes a ISSSTE 8.68%(n= 35), Hospital GEA González 8.43% (n= 34), derechohabientes a IMSS 7.94% (n= 33).

Existe diferencia en la frecuencia de acuerdo con el grupo de edad. Siendo el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 42.52% (n= 111) el más frecuente para pacientes de 18 a 59 años, mientras que el Hospital General de México 40.14% (n= 57).

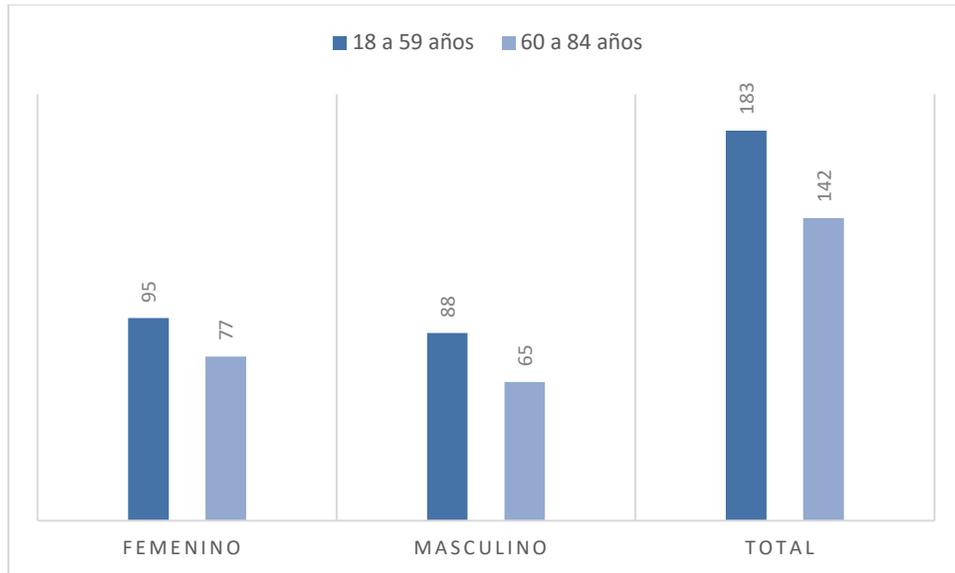
Posterior al análisis de referencias que cumplían con las características necesarias se procedió al último paso para la obtención de diagnóstico final. Encontrando que, de los 403 pacientes, 29 no acudieron a la unidad de referencia y con 49 no fue posible lograr un enlace.

Gráfica 1. Total de referencias por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas.



Gráfica 1. Se encontró que de los 403 pacientes referidos por sospecha de trastorno neurológico agudo, 29 pacientes no acudieron a la unidad de referencia y con 49 pacientes no fue posible lograr un enlace. Fueron excluidos un total de 78 pacientes.

Gráfica 2. Distribución por sexo y grupo de edades.



Gráfica 2. El total de la muestra, ciento setenta y dos fueron del sexo femenino (52.92%) y ciento cincuenta y tres masculino (47.07%). Sin encontrar variaciones respecto a la muestra total.

Tabla 6. Diagnósticos más frecuentes registrados por grupo de edades.

Posibles diagnósticos	18 a 59 años n=183	60 a 84 años n=142	n=325
Infecciones en otros aparatos y sistemas	24	53	77
Encefalopatías metabólicas/hipertensivas	1	43	44
EVC	15	20	35
Encefalitis	29	0	29
Epilepsia	19	0	19
Psicosis de origen no orgánico	18	0	18
Otros trastornos psiquiátricos	17	0	17
Deterioro cognitivo	2	14	16
Trastorno Psicótico por sustancias	13	0	13
Otras causas medicas	13	0	13
Tumores	8	2	10
Neoplasias	0	10	10
Trastornos de Movimientos involuntarios	10	0	10
Síndrome frontal	9	0	9
Trastorno Bipolar tipo I	5	0	5

Tabla 6. Dentro de los principales diagnósticos que recibieron los pacientes en las unidades médicas referidas, se encontró con mayor frecuencia Infecciones en otros aparatos y sistemas (principalmente IVRB e IVU) 23.69%, encefalopatías metabólicas/ hipertensivas 13.53%, evento cerebral vascular 10.76%, encefalitis 9.92% y epilepsia 5.84%.

El total de trastornos psiquiátricos primarios (incluye trastorno psicótico por consumo de sustancias, trastorno bipolar tipo I y otros trastornos) fue de n=35, 10.76%.

En este apartado no se incluyó el diagnóstico recibido de psicosis de origen no orgánico, el cual fue realizado en institución de alta especialidad en neurología, donde se contrarefirieron a unidades de psiquiatría en su totalidad (n=18, 5.53%), al desconocerse la entidad nosológica final no es posible categorizar dentro de una causalidad primaria o secundaria.

El deterioro cognitivo (n= 4.92%), no especificado en etiología o grado de severidad, fue realizado en tres cuartas partes de pacientes mayores de 60 años. En el apartado de tumores (n=10) fueron reportados 3 meningiomas, 3 tumores hipofisarios y 4 tumores frontales. Entre las neoplasias (n=10) se incluyó cáncer de próstata, de piel, cervicouterino y renal. En estos dos últimos grupos, su totalidad fue en mayores de 60 años.

Debido a que el reporte de encefalitis fue en pacientes menores de 60 años. En la siguiente tabla se muestra la distribución en el grupo comprendido entre 18 a 59 años (n=183).

Tabla 7. Distribución por edad y sexo de 28 pacientes adultos con encefalitis.

Edad	Mujer	Hombre	Total
19 a 31 años	11	8	19
32 a 43 años	5	1	6
44 a 56 años	3	0	3
Total	19	9	28

Tabla 7. Veintiocho pacientes fueron incluidos. De estos 19 (67.85%) fueron mujeres y 9 (32.14%) fueron hombres. Edad media fue de 30. 42 años (19 a 57 a), principalmente mujeres. Se estableció una relación mujer y hombre de 2.1:1.

Tabla 8. Distribución por entidad nosológica identificada.

Tipos	Femenino n=19	Masculino n=9	n=28
Encefalitis autoinmune			
Encefalitis anti- NMDA	10	4	14
Encefalitis límbica	2	0	2
Encefalitis infecciosa			
Encefalitis viral	3	1	4
Encefalitis bacteriana	1	0	1
Encefalitis sin especificación	3	4	7

Tabla 8. Se muestra la distribución por grupos etarios y sexo. El diagnóstico etiológico en 28 pacientes con sospecha de encefalitis, utilizando reportes de unidades médicas a las que se refirieron. La distribución por grupos etarios y sexo se muestra, observándose una mayor proporción de mujeres. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la entidad nosológica reportada, encefalitis autoinmunes (n=16), infecciosas (n=5) y sin especificar (n=7).

En la siguiente tabla se observa que, de las 28 encefalitis agudas, el total de encefalitis anti- NMDA R, fueron 14 (50%). Edad media de 29.5 años (19 a 57 años de edad). El predominio de mujeres fue mayor, estableciendo una relación mujer y hombre de 2.5: 1.

Tabla 9. Distribución por edad y sexo de los pacientes con encefalitis anti- NMDAR

Edad	Mujer n=10	Hombre n=4	n=14
19 a 31 años	6	4	10
32 a 43 años	3	0	3
44 a 56 años	1	0	1

Se clasificaron las principales características clínicas en el servicio de urgencias psiquiátricas de pacientes que fueron referidos por manifestaciones neuropsiquiátricas a otra unidad médica, donde recibieron diagnóstico de encefalitis. La siguiente tabla se muestra en números totales y porcentajes.

Tabla 10. Motivo de consulta/Características clínicas de pacientes con encefalitis

Motivo de consulta	n=28	%
Síndrome psicótico agudo	14	50
Síndrome maniaco	6	21.42
Síndrome catatónico	5	17.85
Agitación-heteroagresividad	1	3.57
Motoras	1	3.57
Deterioro cognitivo	1	3.57

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la presentación de uno de los síndromes por los cuales fueron valorados. Predominó el motivo de consulta de síntomas psicóticos 50%. En segundo lugar, se presentó estado de ánimo hacia la manía en 21.42 %. El tercer lugar, lo ocupó el síndrome catatónico 17.85%. Finalmente, agitación-heteroagresividad, alteraciones motoras y deterioro cognitivo con 3.57% respectivamente.

Se realizó una revisión al respecto del tiempo que paso desde el inicio de los síntomas hasta que los pacientes recibieron atención médica. En la figura 1 se muestra el tiempo en días que tardaron los pacientes en acudir a la unidad.

Figura 1. Tiempo transcurrido en pacientes desde el inicio de los síntomas hasta su valoración en unidad médica psiquiátrica.

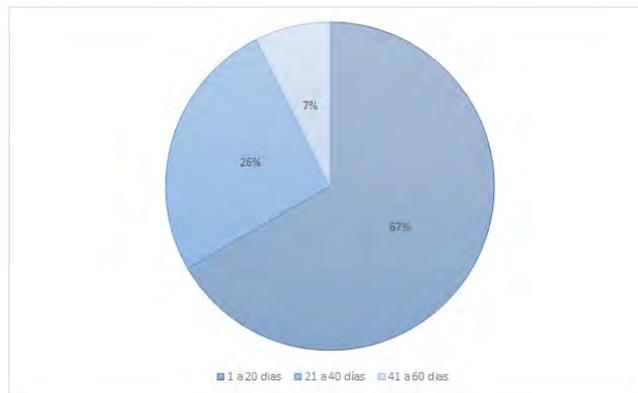
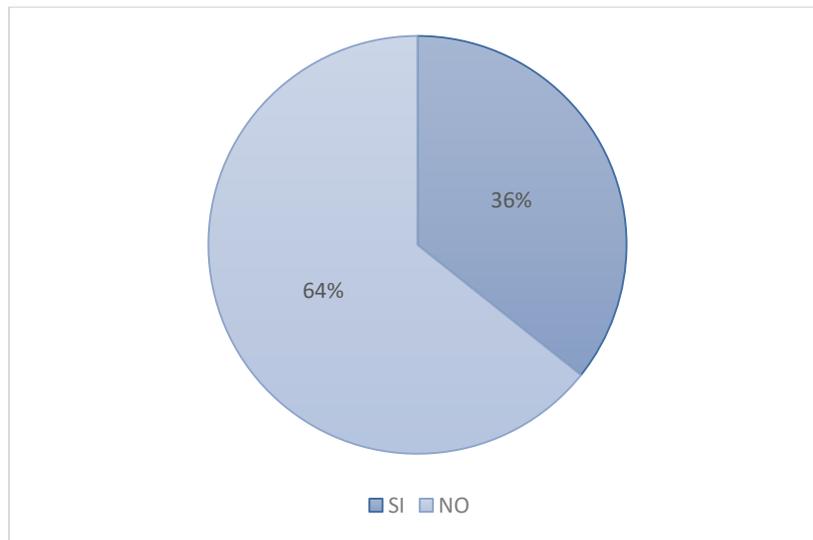


Figura 1. Se puede observar el tiempo en días que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta su atención en el servicio de urgencias psiquiátricas en pacientes que recibieron diagnóstico de encefalitis. Se ordenaron los pacientes en función de los días transcurridos. El 67% (18) acudió entre los primeros 20 días, 26% (7) entre día 21 y 40 y en tercer lugar con un 7% (2) entre los 41 a 60 días. La media de edad fue de 15.71 días de síntomas previos a su atención psiquiátrica.

Alrededor del 36 % de los pacientes presentó síntomas prodrómicos que consistieron en fiebre, diarrea o síntomas de vía respiratoria superior. Lo cual difiere de la literatura donde se reporta que alrededor del 70% de los pacientes presentan síntomas. (figura 2.)

Figura 2. Distribución de pacientes con y sin síntomas prodrómicos



RESULTADOS DE PRUEBAS DE ASOCIACION ESTADISTICA.

Mediante la utilización de la chi cuadrada se realizó un análisis de comparación de los motivos de referencia. Se obtuvieron los siguientes resultados; un valor de asociación con chi cuadrada con urgencias ($P > .008$), el resultado es significativo; mientras que no fue significativa con hospitalización. Ello quiere decir que estos trastornos neuropsiquiátricos agudos se presentaron más frecuentemente en el servicio de urgencias.

5. DISCUSION

Siendo uno de los objetivos principales de este estudio valorar si la encefalitis autoinmune era la principal causa referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas, se realizó un análisis de comparación de los motivos de referencia, encontrando estadística significativa en relación con el servicio de urgencias ($P > .008$).

Se encontró en la valoración, que el principal diagnóstico neuropsiquiátrico agudo de referencia fue el estado de delirium. Del total de la muestra el 69.71 % de los casos fue en el grupo de edad mayor de 60 años, donde casi la mitad fue atribuible a infección aguda en otros aparatos y sistemas (no del sistema nervioso central). Le siguió encefalopatía hipertensiva o metabólica en segundo lugar y evento vascular cerebral en tercer lugar. Ante esto existe un riesgo de hasta 3- 4 veces de padecer delirium en la población geriátrica. Lo cual confirma la información proporcionada por la literatura. En México la incidencia afecta a más de 2.3 millones de ancianos cada año, incrementando la morbilidad y mortalidad, así como el tiempo de hospitalización. La falta de reconocimiento del problema es común por el personal no experimentado, en algunos reportes esto pasa hasta en el 70% de los casos, ya que las alteraciones conductuales, el deterioro cognitivo o síntomas psicóticos son atribuidos a la edad del paciente, a la demencia o a otro trastorno mental. (25) Otro estudio reportó que cerca del 40% de pacientes referidos a un psiquiatra para la evaluación o tratamiento de depresión fueron diagnosticados finalmente con delirium. (26).

Una vez que el principal diagnóstico neuropsiquiátrico en este grupo etario fue el estado de delirium, se observó, que en pacientes de 18 a 59 años de edad (n=261), el delirium ocupó el tercer lugar con el 16 % de los casos y fue precedido en primer lugar por encefalitis agudas y como segundo el trastorno psicótico agudo. Es decir, la causa más frecuente de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas fue el diagnóstico nosológico de encefalitis (n= 29, 15.84%) en pacientes del grupo etario comprendido entre los 18 a 59 años.

Dentro de las encefalitis infecciosas; 4 (14.28%) fueron virales y 1 (3.57%) bacteriana. Mientras que del grupo de encefalitis autoinmune; 14 (50%) fueron encefalitis anti-NMDA y 2 (7.14%) encefalitis límbica. Respecto a las encefalitis no especificadas con un total de 7(25%), se incluyeron encefalitis con sospecha de anti- NMDA pero sin confirmar.

En el presente estudio, se observó que la distribución por sexo fue de 71.42 % (n=10) para mujeres y 28.57 % (n=4) para hombres, con una edad promedio de 27.64 años, siendo el grupo entre los 19 a 31 años el de mayor frecuencia. Al igual que la epidemiología reportada a nivel mundial, la cual reporta un predominio en el sexo femenino y donde la edad media es de 30 años.

De los reportes de pacientes referidos del servicio de hospitalización (N=17) con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas por sospecha de entidad nosológica neurológica y que fueron ingresados en otra unidad médica; cuatro fueron encefalitis anti- NMDA, 3 con sepsis, una hemorragia intraparenquimatosa frontotemporal temporal izquierda, una parálisis supranuclear progresiva, un meningioma frontotemporal izquierdo, una fue mieloencefalitis probable autoinmune, un estatus

epiléptico, un síndrome epiléptico idiopático y uno demencia en estudio. Por lo que la encefalitis anti- NMDA fue la principal entidad nosológica que requirió del traslado desde un servicio de hospitalización e ingreso a otra unidad médica. En conjunto, los datos anteriores proporcionan información descriptiva importante y confirman la alta demanda en la atención de patologías del SNC aguda con manifestaciones iniciales de predominio psiquiátrico, en los servicios del HPFBA.

Respecto a los principales signos y síntomas psiquiátricos, neurológicos y sistémicos presentes durante la valoración en la fase aguda del padecimiento, encontramos los siguientes hallazgos. En cuanto a los pacientes que fueron reportados con síntomas prodrómicos, se encontró en un 35.71 % (n=10) de la muestra, lo cual principalmente se caracterizó por un cuadro de infección en vías respiratorias superiores y diarrea. Lo anterior difiere de la literatura que reporta que alrededor del 70% de los pacientes presentan síntomas prodrómicos, siendo de relevancia clínica, ya que si bien el antecedente de síntomas aumenta la probabilidad de tener la enfermedad, su especificidad es muy baja.

Respecto a las manifestaciones clínicas que fueron motivo de atención y presentes al momento de la valoración del paciente, los síntomas psicóticos (ideas delirantes y alucinaciones auditivas) fueron el dato clínico más frecuente de inicio durante la etapa aguda, incluso por encima de manifestaciones neurológicas y sistémicas como crisis convulsivas, disautonomías. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron síntomas del estado de ánimo hacia manía, síndrome catatónico, agitación, desorientación y disminución en funciones mentales.

Si se evalúan las frecuencias de manera individual los síntomas más frecuentes fueron síntomas psicóticos 21, irritabilidad-heteroagresividad 12, seguido de síntomas depresivos 11. Los movimientos involuntarios fueron observados a expensas de estereotipias, rigidez, discinesias, pero sin integrarse síndrome catatónico en 7. Catatonia en 6 al igual que síntomas hacia manía. La presencia de crisis convulsivas en 6 pacientes y disautonomías se observó en 5. Síntomas de ansiedad, desorientación e insomnio en cuatro pacientes respectivamente.

Es de llamar la atención, que del total de pacientes, 6 de ellos contaron con manifestaciones de crisis convulsivas al momento de su valoración, sin que fuera el motivo de acudir por atención psiquiátrica. Lo anterior reafirma la importancia de los médicos psiquiatras en la familiarización y búsqueda intencionada de síntomas y signos.

En la presentación clínica del paciente, los síntomas de inicio podrían variar de acuerdo con las áreas de especialidad. En una revisión que incluían 32 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune por anti- NMDAR de marzo 2015 a septiembre 2017 en hospital de tercer nivel de atención especializado en neurología, las crisis convulsivas fueron el síntoma inicial más frecuente, mientras que en este estudio los síntomas psicóticos con cambios conductuales fueron el síntoma inicial. Una causa podría ser que se buscan intencionadamente los signos y síntomas con los que se está más familiarizado, lo que podría ser un sesgo a la hora de recolectar información.

Los hallazgos de este estudio se correlacionan con la literatura, donde se reporta que, dentro de los primeros días, generalmente menos de dos semanas, en el caso

de esta muestra con promedio 15.71 días; los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos como: ansiedad, insomnio, miedo, ideas delirantes, síntomas de manía, aislamiento social y comportamiento estereotipado. Sin embargo, es importante mencionar que en casi la tercera parte de los pacientes (n=9, 32.14%) al momento de la valoración en un servicio de urgencias psiquiátricas, contaron con manifestaciones clínicas de progresión expresadas en un lapso mayor a los 21 días.

Uno de los objetivos fue conocer la frecuencia en cada uno de los destinos de pacientes referidos. Se encontró que el primer lugar lo ocupa el Hospital General de México y en segundo lugar el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Lo anterior se entiende por las principales entidades nosológicas ya expuestas previamente y que son valoradas en nuestro servicio.

Existe una diferencia en frecuencia de los principales destinos de pacientes de acuerdo con el grupo de edad, que puede correlacionarse con la diferencia en la prevalencia que existe dentro de los diagnósticos diferenciales con los que son referidos. Por lo que de acuerdo con el grupo etario y comorbilidades medicas se integra la sospecha diagnostica. Como sabemos, la diferenciación clínica es de gran relevancia diagnóstica, pues dependiendo de la etiología serán las medidas terapéuticas y de soporte específicas. En el caso de delirium, este se asocia con una tasa de mortalidad importante, mientras que el pronóstico de entidades neurológicas como la encefalitis dependerán en gran medida del inicio del tratamiento. Debido a que dentro de la evolución diagnóstica de estas entidades, se requieren de pruebas complementarias, y en su conducta terapéutica se necesita controlar no solo la enfermedad medica primaria, sino sus complicaciones, se

amerita un ambiente diferente del que prevalece actualmente en la institución psiquiátrica.

Parece evidente que deben realizarse los intentos para anticipar la aparición de complicaciones en el paciente con alto riesgo, ya sea población geriátrica cuyas manifestaciones neuropsiquiátricas son principalmente de origen infeccioso, metabólico y vascular, o en población adulta joven en quienes las manifestaciones neuropsiquiátricas mencionadas nos obligan a excluir una causa reversible.

6. CLONCLUSIONES

No existen estudios en población mexicana que permitan conocer la frecuencia de encefalitis anti- NMDAR, sin embargo, desde su descubrimiento en 2005, el número de casos ha ido en aumento, y en México no es la excepción.

En su mayoría el diagnóstico de delirium, dadas sus manifestaciones particulares, no fue difícil de identificar por parte del personal de salud de nuestro servicio. Sin embargo, existió un número de pacientes con diagnóstico de encefalitis, a quienes se les realizaron referencias-contrarreferencias en más de una ocasión, la mayoría de los casos tuvieron reportes de prueba de LCR y tomografía normales en un inicio. Lo anterior sugiere que tanto en el campo de psiquiatría, neurología como de medicina general aún falta entrenamiento sobre la advertencia de las frecuentes manifestaciones neuropsiquiátricas de encefalitis que van acompañadas de hallazgos normales o no específicos en los estudios de gabinete, en las primeras etapas de la enfermedad.

Dado que la atención óptima comienza con la identificación de las personas expuestas a peligro de presentarlo, es necesario sistematizar el abordaje diagnóstico de los trastornos psicóticos agudos tanto en el servicio de urgencias como en hospitalización. Lo anterior empieza con algoritmos en la detección y la tipificación del mismo, la identificación de la causa, y de acuerdo al mecanismo neuropsicopatológico, la canalización lo antes posible al servicio o unidad necesaria, para el inicio de las intervenciones terapéuticas que permitan la estabilización sistémica.

Al ser con alta frecuencia los médicos psiquiatras el primer contacto, será importante realizar más estudios cuya participación logre determinar el correlato clínico y los cambios en pruebas complementarias, que ayuden a disminuir los tiempos de intervención terapéutica. Hoy en día no existe una evaluación clinimétrica por lo que será un área de oportunidad dentro de la investigación.

Para la Psiquiatría, el prevenir o reducir las secuelas neurocognitivas es un objetivo de principal importancia por lo que la identificación de entidades psiquiátricas no primarias es una de las áreas de dominio.

La debilidad del presente estudio deriva del carácter de obtención de la información. Desde la falta de un sistema electrónico interno, hasta el acceso limitado al expediente clínico, ya que no existe un sistema entre los diferentes servicios de atención médica que permita optimizar el abordaje del paciente. Lo anterior no permitió que se analizaran el total de pacientes atendidos dentro de las fechas de estudio.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wise TN, Le Buffep, Granger SI. Meningoencephalitis presenting as an acute paranoia psychosis. *Internacional Journal of Psychiatry in Medicine* 1977-1978; 8:405-14.
2. Frasca J, Kilpatric TJ, Burns RJ: Protracted forms of encephalitis with good outcome. *Medical journal of Australia* 1993; 158:629-30
3. Ramírez-Bermúdez J, Trejo-Márquez H, Manterola O. Encefalitis aguda con presentación neuropsiquiátrica: un reto diagnóstico. *Arch Neurociencias* 2009 (en prensa).
4. Serrano-Duenas M. Neuroleptic malignant syndrome in patients with non-herpetic viral encephalitis. Study of 7 cases. *Med Clin* 2002; 118(2):62-4.
5. Ramirez-Bermudez JSoto-Hernandez JL, Lopez-Gomez , et al, Frecuencia de signos y síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con encefalitis viral. *Rev Neurol* 2005; 41:140-144.
6. Sejvar JJ¹, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, et al, Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Epub.* 2007 Aug 1; 25(31):5771-92.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr; 15(4):391-404.
8. Solomon, T., Michael, B. D., Smith, P. E., Sanderson, F., Davies, N. W. S., Hart, I. J., & Beeching, N. J. Management of suspected viral encephalitis in

- adults—association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *Journal of infection*, 2012; 64(4), 347-373.
9. Herken J and Prüss H (Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Front. Psychiatry* 2017; 8: 8:25.
 10. Maarten J. Titulaer, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, et al, Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Feb; 12(2): 157–165.
 11. Johnson R. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:219–26.
 12. Scheld, W Michael; Whitley, Richard J; Marra, Christina M. *Infections of the central nervous system*. Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014
 13. Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics* 2014; 55: 37–44.
 14. Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, et al, Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis *Physiol Rev* 2017. 97: 839–887.
 15. Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, et al, Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis *The Lancet Neurology* 2011; 10: 63 – 74.
 16. Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G. et al, Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008; 7:1091–1098.

17. Ramanathan, S., Mohammad, S. S., Brilot, F., & Dale, R. C. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014; 21(5), 722-730.
18. Andrew McKeon, MD Autoimmune Encephalopathies and Dementias. *Continuum American Academy of Neurology*. 2016; 22: 538-556.
19. Van der Mast RC: Delirium: The underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research. *J Psychosom Res* 1996; 41:109 -- 113 CrossRef, Medline.
20. Ramírez-Bermúdez J, López-Gómez M, Sosa AL, Aceves S, Nader-Kawachi J, Nicolini H. Frequency of Delirium in a Neurological Emergency Room. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18:108-12.
21. Fricchione, G. L., Huffman, J. C., Stern, T. A., & Bush, G.). Catatonia, neuroleptic malignant syndrome, and serotonin syndrome. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*. Five edition. Philadelphia, Pa: Mosby, 2004.
22. Escobar-Córdoba, F., & Romero-Tapia, Á. E. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de catatonia en emergencias médicas. *Medigraphic* 2006;8 112-116.
23. Josep Dalmau , NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse, *American Academy of Neurology*. 2016; 87; 2471-2482.
24. Maarten J Titulaer, Matthew S Kayser, Josep Dalmau. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis – Authors' reply. *The lancet neurology*. 2013; 12: 425-426.

25. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-676.
26. Marcantonio, E, Ta, T, Duthie, E et al. Delirium severity and psychomotor types; their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J. Am Geriatr Soc*;50:850.

8. ANEXOS

Anexo 1. CARTA DE INFORMACION DIRIGIDA A LOS JEFES DE SERVICIO DE AREA

Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, México, DF a ____ de ____ de 20__.

Dr. (a) _____
Presente

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado: *“Posible neuro infección autoinmune como principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas”*

Durante un periodo de 10 meses, a partir del periodo de junio de 2017 a marzo de 2018. El cual se evaluará con recuperación de datos de hojas de registro.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

Atentamente

Anexo 2: Carta de consentimiento/asentimiento informado para paciente:

**HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha: Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, México, DF a ____ de ____ de 2017.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Yo: _____ declaro que se me propone participar en el proyecto de investigación con el fin de evaluar la existencia de factores de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

II. Se me ha informado que se me realizará una llamada telefónica, para solicitar mi posible diagnóstico

III. Se me explicó que los instrumentos de prueba y las mediciones son totalmente inofensivos, sin generar consecuencias a mi salud o estado emocional y los resultados no tendrán repercusiones en mi salud.

IV. Se me comentó que mi única responsabilidad es proporcionar información acerca de mi salud durante el estudio.

V. Los resultados de dicha información ayudarán a determinar principal causa neuropsiquiátrica atendida que los resultados se utilizarán con fines estadísticos.

VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio y mi participación

VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

VIII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad. Los resultados obtenidos en las escalas, mediciones y las entrevistas son totalmente confidenciales.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar de manera voluntaria en el estudio titulado:

“Posible neuro infección autoinmune como principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas”

Firma de Consentimiento/Asentimiento
Procedimiento

Firma de quien Explicó el

Testigo

Testig

Anexo 3: Carta de consentimiento informado para familiares:

**HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Lugar y fecha: Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, México, DF a ____ de ____ de 2017.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Yo: _____, en calidad de _____ declaro que se me propone que mi familiar _____ participe en el proyecto de investigación con el fin de evaluar la existencia de factores de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

II. Se me ha informado que se me realizará una llamada telefónica, para solicitar su posible diagnóstico

III. Se me explicó que los instrumentos de prueba y las mediciones son totalmente inofensivos, sin generar consecuencias su salud o estado emocional y los resultados no tendrán repercusiones en su salud.

IV. Se me comentó que su única responsabilidad es proporcionar información acerca de su salud durante el estudio.

V. Los resultados de dichas pruebas ayudarán a determinar principal causa neuropsiquiátrica atendida que los resultados se utilizarán con fines estadísticos.

VI. Se me ha asegurado que podemos preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación

VII. Se me aclaró que puede abandonar el estudio en cuanto mi familiar o yo lo decidamos. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

VIII. Autorizo la publicación de los resultados del estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará su nombre o revelará su identidad. Los resultados obtenidos en las escalas y las entrevistas son totalmente confidenciales.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a la participación de _____ en el proyecto, acepto que participe de manera voluntaria en el estudio titulado:

“Posible neuro infección autoinmune como principal causa de referencia por manifestaciones neuropsiquiátricas agudas”

Firma de Consentimiento

Firma de quien Explicó el Procedimiento

Testigo

Testigo

Anexo 4. Declaración de no conflicto de intereses

De conformidad con lo que establecen los artículos 108° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y 1°, 2°, 7° y 8° de la Ley Federal de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos, Yo _____ como _____ personal _____ adscrito a _____ y con _____ numero de empleado _____

declaro que durante el tiempo que me encuentre desarrollando las funciones que por ley me correspondan respecto del puesto que tengo asignado , me comprometo en todo momento actuar bajo los más estrictos principios de la ética profesional , para lo cual me apegaré a los siguientes principios:

- Mantendré estricta confidencialidad de la información y datos resultantes del trabajo realizado, que solamente podré discutir con mi jefe superior o con el personal que se designe.
- Tal información será considerada como confidencial y deberá manejarse como propiedad de las partes involucradas.
- No tengo ninguna situación de conflicto de intereses real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero o de otro tipo en, y/u otra relación con un tercero, que:

a) Puede tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida en los asuntos o tramites propios de esta Comisión Federal, o

b) Puede tener un interés personal en el resultado de los asuntos o trámites propios de esta Comisión Federal, pero no limitado a terceros tales como titulares de registros sanitarios que han acreditado su interés legal.

- Me comprometo que al advertir con prontitud de cualquier cambio en las circunstancias anteriores, lo comunicaré inmediatamente a mi jefe inmediato superior, a efecto de que éste me excuse de la realización de la actividad que me enfrente a un conflicto de intereses.
- No aceptaré agradecimientos, comisiones o consideraciones especiales por parte de clientes, organizaciones o entidades interesadas en información confidencial.
- No manejare información falsa o dudosa que pueda comprometer el buen desempeño de mi trabajo.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos de los trabajos realizados.
- No intervendré en conflictos o intereses personales que puedan afectar el buen desempeño de mi trabajo.
- No haré uso en provecho personal de las relaciones con personas que tengan algún trato con la Comisión Federal.
- En ningún caso me prestaré a realizar arreglos financieros para la obtención de información que pueda afectar el buen desempeño de mi trabajo.
- Ante todo protegeré mi integridad personal y las de mis compañeros en el desarrollo del trabajo.
- En todo momento me conduciré con responsabilidad, honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mis actos.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento , a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera incurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

La presente se renovará anualmente para la aceptación de las condiciones y responsabilidades que se plasman en este documento.

LUGAR Y FECHA:

NOMBRE Y FIRMA: