



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

TÍTULO

**PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO
NEUROCOGNITIVO LEVE, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS
EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

TESIS QUE PRESENTA:

DAVID FERNÁNDEZ VILLANUEVA.

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY.

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2020.



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.

**PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO
NEUROCOGNITIVO LEVE, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS
EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA.
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS.

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY.
ASESOR CLÍNICO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS.

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 24 de junio de 2019

Dr. Juan Carlos Anda Garay

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-119

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA

Agradecimientos:

A Dios por la oportunidad de vivir.

A mis padres por su infinito apoyo y amor.

A mi hermana Anel por ser mi fuente de fortaleza, seguridad, inspiración, motivación y superación.

Al Dr. Juan Carlos Anda Garay. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, por su extraordinaria paciencia, por guiarme durante la residencia con su conocimiento y ejemplo.

Al Dr. Víctor Islas Perezyera. Médico especialista en Psiquiatría quien además de ser un gran amigo me orientó para la realización de ésta tesis.

Al Dr. Fernando Morales Ramírez. Médico Especialista en Neurología, quien además de ser un gran amigo me orientó para la realización de ésta tesis.

AL Dr. Alejandro Cano Verdugo. Médico especialista en Medicina Interna e Inmunología clínica y Alergia, quien además de brindarme su amistad me orientó para la realización de ésta tesis.

A los pacientes a quienes me debo como médico.

ÍNDICE

RESUMEN-----	7.
DATOS DE LA TESIS-----	10.
INTRODUCCIÓN -----	11.
MARCO TEÓRICO -----	12.
JUSTIFICACIÓN-----	30.
<i>Relevancia científica</i> -----	30.
<i>Relevancia social</i> -----	30.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	31.
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN-----	32.
<i>Objetivo principal</i> -----	32.
MATERIAL Y METODO -----	33.
<i>Diseño de estudio</i> -----	33.
<i>Universo de trabajo</i> -----	33.
<i>Tamaño de la muestra</i> -----	33.
<i>Criterios de selección</i> -----	34.
<i>Criterios de inclusión</i> -----	34.
<i>Criterios de exclusión</i> -----	34.
<i>Criterios de eliminación</i> -----	34.
<i>Variables de estudio</i> -----	35.
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS-----	44.
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS-----	45.
RESULTADOS-----	45.
DISCUSIÓN -----	51.
CONCLUSIONES-----	53.
IMPLICACIONES ÉTICAS-----	54.
RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD-----	55.
<i>Recursos humanos</i> -----	56.
<i>Recursos materiales</i> -----	56.
<i>Recursos económicos</i> -----	56.
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD-----	56.
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	57.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	58.
ANEXOS-----	62.

1. Datos del alumno.	1. Datos del alumno.
(Autor).	
Apellido paterno:	Fernández.
Apellido materno:	Villanueva.
Nombre:	David.
Teléfono:	5545374661.
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina.
Carrera:	Medicina Interna.
Número de cuenta:	516228563
2. Datos del Asesor.	2. Datos del asesor.
Apellido paterno:	Anda.
Apellido materno:	Garay.
Nombre:	Juan Carlos.
3. Datos de la tesis.	3. Datos de la tesis.
Título:	PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Subtítulo:	
Número de páginas:	72.
Año:	2019.
Número de registro:	R-2019-3601-119.

RESUMEN ESTRUCTURADO.

“PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MENOR, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.”

Antecedentes: la inmunodeficiencia común variable (IDCV) es el término nosológico de un conjunto poco usual y heterogéneo de innumerables enfermedades que se manifiestan como el complejo sindromático más sintomático de inmunodeficiencias primarias que resulta de diferentes y complejas alteraciones de la función inmune innata y adaptativa concluyendo en el característico fenotipo de hipogammaglobulinemia. Actualmente se sabe que existe una relación entre los procesos inflamatorios y cambios en el comportamiento en modelos animales y humanos. Debido a la desregulación de las respuestas inmunes e inflamación crónica puede coexistir comorbilidad neuropsiquiátrica, sin embargo no se cuenta con datos estadísticos relacionadas a dichas entidades y el demostrar una mayor prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos nos permitirá obtener datos que faciliten el desarrollo de recomendaciones encauzadas a la vigilancia y manejo de los mismos, por lo que el objetivo principal de éste estudio fue la descripción de prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica en los pacientes adultos diagnosticados con IDCV.

Objetivo específico: Describir la prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica (trastorno neurocognitivo leve, depresión y ansiedad generalizada así como alteraciones en la exploración física neurológica), en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, con diseño transversal, en pacientes incluidos en el censo del servicio de inmunología y alergia del HECMN SXXI con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable quienes cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente se aplicaron los cuestionarios estandarizados aprobados en población latina: de Beck para tamizaje de depresión y ansiedad, MoCA para trastorno neurocognitivo: Asimismo, se realizó exploración neurológica y entrevista médica individualizada enfocada en reconocer los criterios diagnósticos establecidos en DSM V para depresión, ansiedad y trastorno neurocognitivo leve.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencia y porcentaje para variables cualitativas. Medianas, rangos y medias para las cuantitativas y desviación estándar para

variables con distribución normal o libre distribución respectivamente. Determinamos la prevalencia de las variables de desenlace. Se buscó asociación entre los trastornos neuropsiquiátricos y algunas variables mediante del valor de P a través de la prueba de Mann Withney y tras ello se determinó el comportamiento de las variables en relación a la presencia o no de comorbilidades neuropsiquiátricas.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 pacientes, 16 correspondieron al sexo femenino y 15 al sexo masculino; la mediana de edad fue de 38 años. Referente al tratamiento cinco pacientes recibían inmunoglobulina por vía subcutánea y 26 pacientes por vía endovenosa; la mediana de dosis de inmunoglobulina en miligramos por kilo de peso fue de 632mg/Kg. Dentro de las comorbilidades en la entrevista destacaron: Dos pacientes con antecedentes familiares de enfermedades neuropsiquiátricas, 11 tenían alteraciones hematológica, 11 tuvieron bronquiectasias, 14 algún trastorno gastrointestinal, 7 hipotiroidismo y tres pacientes presentaron algún tumor maligno incluyendo en éste rubro el diagnóstico de leucemia mielocítica.

Se identificaron a los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos enunciados en DSM V para depresión, ansiedad y trastorno neurocognitivo; 63% de los pacientes cumplieron con los criterios para depresión, 30% cumplieron criterios para trastorno de ansiedad, 13.3% tuvieron criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo leve; ninguno de los pacientes presentó algún déficit neurológico.

Discusión: La prevalencia de depresión y ansiedad es mayor en los pacientes con IDCV comparados con la población general. Esto puede ser explicado por una mayor autopercepción de desesperanza relacionada a su enfermedad, tanto por los pacientes como familiares. Además, los pacientes generalmente requieren múltiples tratamientos, tienen una mayor cifra de comorbilidades, efectos secundarios, adversos e idiosincráticos de medicamentos e interacciones medicamentosas. No se encontró relación positiva entre variables con los desórdenes evaluados. Existen múltiples hipótesis entorno al resultado, como el inicio temprano del tratamiento, la adecuada sustitución con inmunoglobulina, tratamiento multidisciplinario oportuno, el mismo trastorno genético de base para el fenotipo de IDCV condicione reducción de las respuestas neuronales a las citocinas que se han

implicado en el desarrollo de desórdenes neuropsiquiátricos y en consecuencia menor susceptibilidad ante los síntomas neuropsiquiátricos y comportamientos relacionados a la inflamación.

Conclusiones: La prevalencia de depresión, ansiedad, trastorno neurocognitivo leve y déficit neurológico en el grupo de pacientes con inmunodeficiencia común variable fue del 63% para depresión, 30% para ansiedad y 13.3% para trastorno neurocognitivo leve, 0% de déficits neurológicos. Se requieren más estudios para determinar la relación entre variables y trastornos neuropsiquiátricos, como número total de comorbilidades y trastornos neuropsiquiátricos, impacto social, familiar y laboral de la IDCV. Se requieren recomendaciones encausadas al manejo integral y multidisciplinario de los pacientes con IDCV incluyendo la identificación de trastornos neuropsiquiátricos.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable, inflamación crónica, morbilidad neuropsiquiátrica, depresión, trastorno neurocognitivo, ansiedad generalizada.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“PREVALENCIA DE MORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA (TRASTORNO
NEUROCOGNITIVO LEVE, DEPRESIÓN, ANSIEDAD GENERALIZADA Y HALLAZGOS
EN LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA) EN PACIENTES ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.”**

ALUMNO:

Dr. David Fernández Villanueva.

Residente de 4o. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544

Teléfono celular. 55 45 37 46 61.

Correo electrónico: davidfevimdi@gmail.com.

ASESOR

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55 35 22 23 20

Teléfono jefatura: 56 27 69 09

Correo electrónico: estumed@hotmail.com | juan.andag@imss.gob.mx

Introducción:

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es el término nosológico de un conjunto poco usual y heterogéneo de innumerables enfermedades que se manifiestan como el complejo sindromático más sintomático de inmunodeficiencias primarias que resulta de diferentes y complejas alteraciones de la función inmune innata y adaptativa concluyendo en el característico fenotipo de hipogammaglobulinemia.

La inmunodeficiencia común variable conlleva una gran morbilidad y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas y no infecciosas. En la actualidad se cuenta con recomendaciones de expertos encaminadas a la asesoría para la valoración y manejo de dichas complicaciones de los pacientes con IDCV, con lo que se busca mejorar el pronóstico de éstos pacientes, existen varias publicaciones en particular reportes que se centran en describir morbilidad neurológica, debido a la desregulación inmune puede coexistir comorbilidad neuropsiquiátrica, sin embargo no se cuenta con estudios de prevalencia acerca de dichas entidades y por ende no existen recomendaciones encauzadas a la vigilancia y manejo de las mismas, por lo que el objetivo principal de éste estudio fue la descripción de prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica en los pacientes adultos diagnosticados con IDCV.

MARCO TEÓRICO:

La inmunodeficiencia común variable del adulto (IDCV) fue descrita por primera vez en 1953. Es un desorden inmune poco común que involucra alteraciones en la función inmune innata y adaptativa, que se define como el complejo sindromático más grande y sintomático de inmunodeficiencias primarias. Está constituido por innumerables inmunodeficiencias que se caracterizan por el fenotipo de incapacidad para producir anticuerpos específicos que concluye en niveles bajos de inmunoglobulinas (hipogammaglobulinemias) IgG, IgA y en ocasiones IgM lo que a su vez conlleva a una pobre respuesta a inmunizaciones(1), procesos infecciosos esporádicos, recurrentes o crónicos de mucosas gastrointestinales y respiratorias que potencialmente finalizan en enfermedades pulmonares incurables, (2)el 50% se presentan con autoinmunidad, infiltración linfoide, enteropatía y un riesgo elevado de malignidad.(3)

La IDCV es la inmunodeficiencia primaria más prevalente y sintomática con una incidencia reportada en varias series, estimada desde 1:25,000 hasta 1:200,000 en el continente Europeo. Sin embargo, en algunas partes del este de Asia se estima que la incidencia pudiese ser mayor aunado a una mayor tasa de endogamia, sin embargo, debido a causas económicas y sociales muchos de éstos pacientes no tienen acceso a servicios de salud. (4)

Se ha descrito que la IDCV puede presentarse en cualquier edad pero en la mayoría de los pacientes suele presentarse en la segunda década por lo que de forma general es considerada como una condición rara en el adulto mayor. La edad de presentación clásica tiene una distribución bimodal, en edad pediátrica de los 6 a los 12 años, y en edad adulta media de los 20 a los 30 años, aunque algunos pacientes debutan hasta la edad adulta mayor. En un estudio de reporte de casuística Chino se enuncia una serie de pacientes con n de 248, con edades entre 3 y hasta 79 años, con una media de presentación de síntomas a los 23 años para los hombres y 28 años para las mujeres, la media de edad del diagnóstico se ubicó a los 29 y 33 años respectivamente. En algunos reportes de casos se ha descrito presentaciones de IDCV en la adultez temprana con un promedio de edad de presentación de 26 ± 9 años y la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 18 meses, el paciente más viejo de éste grupo fue 40 años.

En otro análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de IDCV se enuncia edades promedio de inicio de los síntomas de 32.5 ± 12.6 años; además la mediana de edad del diagnóstico fue 43 ± 13.7 años, con una mediana de retraso del diagnóstico de 10.5 años, dicha observación indica un reconocimiento insuficiente de inmunodeficiencias por parte de médicos de primer contacto. En adición la variabilidad de la edad de presentación y gravedad de las manifestaciones clínicas que contribuyen al retraso del diagnóstico de IDCV en el adulto(5).

Los criterios diagnósticos actuales de acuerdo a la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias se basan en identificar: 1. una gran disminución de la cifra de inmunoglobulina G en más de dos desviaciones estándar de acuerdo a la edad y además 2. Una evidente disminución de la concentración de al menos un isotipo IgA o IgM, 3. Ausencia de isohemaglutininas, 4. Pobre o poca respuesta a los inmunoestimulantes y 5. Inicio de las manifestaciones al menos después de los dos años de edad y solo tras excluir el diagnóstico de hipogammaglobulinemia.(5) El diagnóstico de IDCV no depende de hallazgos radiográficos, pero los estudios de imagen al tiempo del diagnóstico pueden revelar complicaciones asociadas concernientes a la enfermedad. La tomografía de tórax al tiempo del diagnóstico puede revelar bronquiectasias, afección intersticial de pulmón, enfermedad granulomatosa de pulmón, incluso en los pacientes que se mantienen asintomáticos(7). Sin embargo se debe ser juiciosos a la prescripción de estudios radiográficos debido al riesgo incrementado de malignidad. La IRM de tórax puede ser una opción. Otra opción para imagen abdominal puede ser el ultrasonido que puede ser preciso para evaluar el tamaño del bazo, presencia de linfadenopatía intraabdominal, alteraciones hepáticas.(7)

Muchos de los casos de IDCV son de causa genética desconocida, en varias investigaciones se han descrito defectos en múltiples en muchos genes relacionados con IDCV, incluido el coestimulador inducible de células T (ICOS), CD19, CD 20 (MS4A1), CD21 (CR2), CD81, receptor activador de células B, Anchor Beige-Like respondedor a lipopolisacáridos, otros pertenecientes a la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral como TNFRSF13C también conocido como BAFFR, TNRSF12 (TWEAK), CD27 (TNFRS7), LRBA (CTLA4), PRKCD, PLCG2, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R, VAV1, RAC1, BLK IKZF1 (IKAROS) e IRF2BP2.(8) Además se ha hecho reconocimiento de defectos monogénicos, sin embargo la identificación de genes responsables o relacionados se logra

hacer en solo el 10% de los casos por lo que la gran mayoría (90%) quedan dentro de las causas no identificadas.(9) Una gran cantidad de funciones alteradas en la mayoría de los nichos de los sistemas inmune innato y adaptativo. En un análisis retrospectivo donde se realizó la inmunofenotipificación de una serie de ocho pacientes con IDCV mostró linfocitos CD19 normales o levemente reducidos, porcentajes disminuidos de células B y disminución de la tasa CD4/CD8 en siete pacientes, una respuesta reciente a la disminución de la cifra de células B en pacientes con IDCV involucra un amplio genoma que no pertenece al HLA por mencionar alguno el locus CLEC16A. Complejos de haplotipos de HLA específicos se han encontrado asociados con la cifra de células B y la tasa CD4/CD8, aunque no se han definido precisamente la alteración genética. Se han propuesto varias formas de aproximación diagnóstica con el objetivo de mejorar el proceso diagnóstico sin embargo continua siendo un reto debido a la gran heterogeneidad clínica y paraclínica, y por tanto continúa existiendo un gran reto para la clasificación.(5)

La primera clasificación de los pacientes con IDCV fue propuesta por Bryant, en ella se describe la capacidad de las células B de secretar varios isotipos de inmunoglobulinas bajo estimulación in vitro con antígenos derivados de Staphylococcus aureus Cowan I adicionado con IL-12 o ANtiIgM más IL-12. En ésta se establecen tres grupos. Grupo A: Pacientes con falla en la producción de cualquier isotipo de inmunoglobulina in vitro. Grupo B: Pacientes con producción normal exclusivamente de IgM. Grupo C: pacientes con producción de cualquier isotipo de inmunoglobulinas in vitro similar a la de individuos sanos, pero con niveles bajos de inmunoglobulinas in vivo.(10)

La clasificación de pacientes con IDCV por citometría de flujo por número de células B de memoria se basa en pruebas funcionales desarrolladas por ELISpot, se estratifican en tres grupos, el primero de ellos se enuncia como aquel con una funcionalidad de más del 25% de las células, el segundo grupo son aquellos con una funcionalidad reducida pero detectable que va del 10 hasta el 25% y el tercero que incluye a los individuos con casi todas las células disfuncionales establecido como menos del 10%.(4)

La última clasificación de los pacientes con IDCV es la del ensayo Euroclass, dicho ensayo se inició con el objetivo de desarrollar un consenso fundamentado en el fenotipo de las células B y en el curso

clínico. En éste estudio la evaluación clínica de 303 pacientes con IDCV demostró que la reducción grave de las células B de memoria se relacionó con riesgo elevado de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa.(11)

Complicaciones específicas:

Enfermedades gastrointestinales: la inflamación gastrointestinal es frecuente en los pacientes con IDCV, las manifestaciones pueden ser variadas, incluyendo enteropatía crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, anemia perniciosa, sin embargo la enteropatía crónica es la más frecuente. (12)

Enfermedad pulmonar: se dividen en dos grupos de enfermedades, de la vía aérea y enfermedades del intersticio. Las enfermedades de la vía aérea incluyen infección, enfermedades obstructivas, bronquiectasias, las bronquiectasias se atribuyen al historial de infecciones subyacentes sin embargo también se observan en pacientes sin historial de infecciones.(13)

Anemia y trombocitopenia: la autoinmunidad dirigida contra las células sanguíneas afecta tanto a plaquetas como a eritrocitos, ésta presentación puede ser independiente o simultánea, es la complicación autoinmune más frecuente en los pacientes con IDCV. La neutropenia autoinmune suele ocurrir con menor frecuencia. Entre un 10-20% de los pacientes presentan una citopenia autoinmune, entre éstos pacientes la citopenias pueden ser la primera pista diagnóstica de la IDCV.(14)

Granuloma: los granulomas surgen en un pequeño número de pacientes con IDCV. Granulomas de una sola localización es frecuentemente acompañado de granulomas en otros sitios. El pulmón suele ser el órgano más afectado, las localizaciones adicionales incluyen el bazo, ganglios linfáticos, hígado, intestino, médula ósea, piel, cerebro, parótida, retina y riñón. (13)

Malignidad: la malignidad son eventos ocasionales en los pacientes con IDCV, y son la mayor causa de mortalidad temprana en los adultos con IDCV, se estima que por arriba del 20% de los pacientes con IDCV desarrollarán algún tipo de cáncer.(15)

Artritis: el involucro articular incluye procesos de origen infecciosos y no infecciosos, la infección por mycoplasma y ureaplasma pueden causar un bajo grado de inflamación articular, y se ha reportado remisión de la inflamación no infecciosa de las articulaciones incluyendo pequeñas y grandes con el uso de inmunoglobulina.(15)

La inmunoglobulina endovenosa es actualmente la terapia de mantenimiento para los pacientes con IDCV, dicha terapéutica puede reducir la incidencia de neumonía e infecciones bacterianas graves recurrentes, previene las secuelas pulmonares de las infecciones recurrentes y meningoencefalitis. La inmunoglobulina puede administrarse subcutánea o endovenosa, la recomendación actual de dosis para inmunoglobulina es de 300 a 400 mg por kilo de peso cada tres a cuatro semanas.(7)

Respecto al manejo de las complicaciones no infecciosas de los pacientes con IDCV: Existe una considerable morbilidad y mortalidad en los pacientes con IDCV resultante de las complicaciones no infecciosas las cuales representan retos clínicos y terapéuticos. Por ello surgió la necesidad de guías clínicas para asesorar el manejo de los pacientes con IDCV. Sin embargo, en éstas no existen datos estadísticos ni recomendaciones específicas encaminadas a la identificación o manejo de alteraciones neuropsiquiátricas.(7)

Estado actual del vínculo entre la inflamación y los desórdenes neuropsiquiátricos.

La depresión es un desorden devastador que aflige al 10% de la población adulta de estados unidos y representa una de las causas de discapacidad a nivel mundial. Aunque existen tratamientos efectivos disponibles aproximadamente un tercio de los pacientes fallan a la terapia antidepresiva convencional.(16)

Una visión evolutiva: información de humanos y modelos animales de laboratorio proveen evidencia de la relación entre los neurocircuitos e inmunidad como un sistema integrado que involucra vías de protección para los organismos de varias amenazas ambientales. Por ejemplo: en el contexto de un estresor de laboratorio que conlleva un juicio por un panel de expertos en comportamiento, la experiencia de una respuesta clásica de lucha o huida se caracteriza por incremento de la frecuencia cardiaca, presión arterial, incremento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y catecolaminas, dicho estresor activa vías claves en la inflamación de células mononucleares

incluyendo la activación del factor de transcripción factor nuclear kappa B. (NF-kB), y conduce a un incremento de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias como interleucina 6. En esencia el cuerpo desarrolla una respuesta inmune no dirigida contra patógenos, sino contra el estresor al que se enfrenta el individuo. Además los individuos con riesgo de desarrollar depresión (por ejemplo los que han experimentado traumas en edades tempranas) muestran una respuesta incrementada hacia los estresores de laboratorio comparado con individuos de sin el factor de riesgo, concluyendo en una respuesta inflamatoria de mayor magnitud hacia el estresor psicosocial que condujeron a una mayor probabilidad de que el sujeto desarrollase depresión en los meses subsecuentes.(17) Por lo que a partir de los datos anteriores surgieron inmediatamente dos cuestiones, ¿por qué cualquier estímulo no mediado por patógenos induce una respuesta inflamatoria? Y ¿cómo ésta respuesta promueve el desarrollo de depresión? Una de las hipótesis surgidas para responder a éstas preguntas fue la orientación inflamatoria de nuestro legado evolutivo, donde las presiones primordiales evolutivas derivadas de las interacciones entre humanos y patógenos, predadores y humanos rivales incluyen una orientación inflamatoria que involucra una compleja interacción de respuestas de comportamiento e inmunológicas encaminadas a la disponibilidad de energía para luchar contra una infección y sanar heridas tan solo con observar una amenaza. Se cree que éste encausamiento inflamatorio se mantuvo bajo control durante la evolución humana gracias a los medios rurales por medio de la exposición constante a tolerógenos y organismos con bajo potencial patógeno que se caracterizaban por la inducción de actividad mediada por células T y B reguladoras, así como macrófagos M2 (inmunorreguladores) que producen citocinas anti inflamatorias como interleucina 10 y factor de crecimiento y transformación beta (TGF-B), en la actualidad, los ambientes urbanos sanitizados de las sociedades más desarrolladas se presentan con más retos psicosociales y una menor tasa de retos infecciosos que fueron la fuente primaria de morbilidad y mortalidad a través de la evolución(18). En ausencia de los controles y balances inmunológicos tradicionales, los retos psicosociales del mundo moderno activan respuestas inmunológicas y de comportamiento que presentan repercusiones como una mayor tasa de desórdenes relacionados a la inflamación como depresión. Sin embargo para poder conceptualizar una relación coherente entre la inflamación y la depresión, debemos abandonar el concepto superfluo de la inmunidad como “solo un proceso

fisiológico más” del cuerpo humano.(19) Sin embargo cuando se mira en retrospectiva de hace millones de años la evolución a la par de mamíferos, microorganismos y parásitos, el encausamiento inflamatorio de los humanos precipitado por estresores de laboratorio reflejan una asociación entre la activación inmune y depresión que no solo traduce una consecuencia adaptativa si no también provee por sí misma una compleja paradoja con el origen de la depresión.(20)

Muchas teorías de la depresión se centran en los potenciales beneficios de los síntomas depresivos para las relaciones con otros humanos, incluso se ha cambiado la directriz de las relaciones hacia una concepción benéfica o perjudicial comparable con la interacción experimentada con los patógenos. Varias líneas de evidencia apoyan la noción de que la evolución, la existencia de alelos predisponentes a depresión y lo síntomas depresivos son relevantes para la defensa y supervivencia ante patógenos, hasta hace poco la mitad de los humanos morían tempranamente debido a enfermedades infecciosas, proporcionando una fuerte presión selectiva para los alelos que mejoraban las respuestas de defensa hacia patógenos, como resultado de la fuerte presión de selección, las interacciones microbiológicas dirigieron la evolución humana, los patrones de activación inflamatoria asociados con la depresión promueven la supervivencia en ambientes altamente patógenos y aumentan la mortalidad en condiciones salubres prevalentes del mundo desarrollado(21). Los mejores alelos de riesgo para la depresión tienen efectos inflamatorios y protectores contra patógenos y han sido implicados en comportamientos sociales que reducen la exposición a patógenos, los factores de riesgo ambientales para el desarrollo de depresión como estrés psicosocial, adversidad en la vida temprana, obesidad y dieta basada en alimentos procesados son uniformemente proinflamatorios, la exposición a citocinas proinflamatorias producen un complejo sintomático general de malestar que se superponen considerablemente con los observados en la depresión y que pueden mejorar con el tratamiento antidepresivo, además el desarrollo de depresión a menudo suele confundirse con el desarrollo de enfermedades y los síntomas asociados con infecciones a menudo se confunden con el inicio de la depresión, la exposición crónica a citocinas produce una combinación sintomática de disminución o falta de energía, ansiedad, comportamiento hipervigilante y emociones que comúnmente conviven con la depresión, manifestaciones compartidas entre la depresión y la enfermedad como distermia y

reducción de la disponibilidad de hierro circulante que carecen de cualquier valor social concebible tienen un potente efecto antipatógeno. En resumen éstas teorías postulan que los humanos modernos han heredado una selección genómica hacia la inflamación y la depresión porque éstas respuestas promueven la supervivencia en ambientes altamente patógenos (que son donde se encausó la evolución)(22).

La depresión evolucionó a partir de un repertorio conductual a menudo referido como “comportamiento del enfermo” que promovió la supervivencia del individuo frente a infecciones, de hecho, se plantea la hipótesis de la evitación social y la anhedonia como características de la depresión encaminadas a la conservación de energía que será utilizada para combatir infecciones y curar heridas, mientras que la hipervigilancia, características de la ansiedad que suelen ser comórbidos de la depresión mantendrán protección contra ataques posteriores, incluso el estrés psicológico se puede concebir desde ésta perspectiva teórica dado que la gran mayoría de los factores estresantes que enfrentaron los mamíferos durante la evolución se reduce a los inherentes a la caza, siendo cazados, compitiendo por reproducción o estatus, en todas éstas circunstancias el riesgo de invasión por patógenos y posterior muerte fue incrementándose como resultado de las heridas, en los ambientes ancestrales la asociación entre percepción de estrés y riesgo de heridas relacionadas al mismo fue lo suficientemente confiable y esa evolución favoreció a los organismos que prepotentemente activaban sistemas inflamatorios ante una amplia gama de amenazas y desafíos ambientales incluidos los estresantes psicosociales incluso si ésta fuese una falsa alarma.(23)

La hipótesis de la depresión y la defensa contra patógenos también puede proporcionar información sobre el doble aumento en la depresión en las mujeres en comparación con los hombres especialmente durante los años reproductivos, los datos recientes indican que las mujeres son más sensibles a los cambios de comportamiento relacionados a inflamación, demostrando mayores prevalencias de los estados de ánimo deprimidos que los hombres después de la exposición a endotoxinas, a pesar de encontrarse una concentración similar de IL-6 y TNF en ambos individuos. Las mujeres también exhiben una mayor probabilidad comparado con los hombres de desarrollar depresión en respuesta a dosis estandarizadas de interferón alfa, por ser más sensible a la

inflamación inducida los síntomas depresivos en las mujeres pueden tener un mayor beneficio de la protección proporcionada por dichos síntomas en términos de combatir infecciones y curar heridas al mismo tiempo que evitando la exposición posterior a patógenos, incluso dado el impacto negativo de la inflamación en la reproducción exitosa (ya que reduce la fertilidad y deteriora la lactancia) los síntomas depresivos en edades fértiles proporcionaron una ventaja por medio de la evitación a patógenos.(18)

Los efectos inflamatorios en la vida moderna poseen un contexto más amplio, esto debido a que la prevalencia de enfermedades autoinmunes, alérgicas e inflamatorias ha aumentado notablemente en los últimos cien años y las tasas de estas entidades continúan creciendo al mismo tiempo que sucede la transición de una sociedad tradicional o rural hacia la vida moderna. Evidencia creciente sugiere que éste patrón de desregulación inmune tal vez resulta de la disrupción de nuestras relaciones y o contacto con una variedad de microorganismos y parásitos no letales inmunorreguladores, especialmente de comensales simbioses en las microbiotas del intestino, piel, cavidades nasal y oral, y aunque parezca paradójico, éstos organismos (referidos como viejos amigos) comparten una tendencia a reducir la inflamación y suprimir las células inmunes efectoras a través de la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta, al mismo tiempo que promueven el desarrollo de células inmunitarias antiinflamatorias conocidas alternativa como macrófagos reguladores “M2”, células B y T reguladoras.(21,24)

Debido a diversos cambios culturales, incluyendo la pérdida de exposición a la diversidad microbiana con la llegada de las prácticas del saneamiento, los humanos modernos ahora carecen de ésta inmunorregulación, la cual entra especialmente durante la infancia, en consecuencia nos encontramos en una condición de una orientación inflamatoria exacerbada afectando a cualquier individuo. Los cuales por la alta comorbilidad entre depresión y trastornos autoinmunes, alérgicos e inflamatorios han permitido describir cifras.(25)

Inflamación y depresión:

La información que apoya el papel de la inflamación en la depresión es extensa, e incluye hallazgos que abarcan paradigmas experimentales, por ejemplo; los pacientes con depresión mayor exhiben

una gran cantidad de manifestaciones cardinales de un proceso inflamatorio, incluyendo una mayor expresión de citocinas inflamatorias y sus receptores, aumento de las concentraciones circulantes de reactantes de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión solubles en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo, expresión de perfiles genéticos proinflamatorios de macrófagos M1 en sangre periférica y una sobreproducción de IL-6 e IL8, así como vías de señalización inducidas por TNF-1. Además se ha encontrado una mayor expresión de genes inmunes innatos y proteínas incluyendo IL-1B, IL-6, TNF, TLR 3 y TLR4 en muestras de encéfalos obtenidas durante autopsias de víctimas del suicidio relacionado a depresión.(25,26)

Algunos metaanálisis concluyen que los biomarcadores séricos más confiables de inflamación en pacientes con depresión son IL-1b, IL-6, TNF y PCR.(27)

En pacientes con depresión, se ha encontrado relación entre polimorfismos en genes de citocinas inflamatorias incluidos IL-1B, TNF y PCR y respuestas variables al tratamiento, además otros metaanálisis derivados del estudio de genoma completo han involucrado genes en la depresión que también desempeñan un papel en vías inflamatorias.(27,28)

Administración de citocinas inflamatorias por ejemplo IFN-a o los inductores de ésta, como endotoxinas o vacuna contra tifoidea en individuos sin depresión causan los síntomas de la depresión. Además el bloqueo de citocinas como TNF o de la señalización inflamatoria, y también componentes de la vía de la ciclooxigenasa 2, han demostrado reducir los síntomas de depresión en pacientes con enfermedades médicas como artritis reumatoide, psoriasis, cáncer e incluso con diagnóstico exclusivo de depresión mayor.(16,21,23,29)

A medida que el campo de conocimiento de ésta relación ha madurado, se ha vuelto cada vez más evidente que los marcadores inflamatorios no solo están elevados en pacientes con depresión, también en otros trastornos neuropsiquiátricos, incluidos trastornos de ansiedad y psicosis. Además puede ser más preciso para caracterizar el impacto de la inflamación en el comportamiento, como estar asociado con otras dimensiones específicas y no solo depresión, los sistemas relacionados con la motivación alterada y la actividad motora (anhedonia, fatiga y deterioro psicomotor) y una mayor sensibilidad a la amenaza (ansiedad, irritabilidad y alarma), finalmente la inflamación se ha

asociado con tratamiento antidepresivo no respondedor, por ejemplo, en un estudio reciente el 545% de los pacientes sin respuesta a los antidepresivos convencionales presentaban PCR mayor a 3 que se considera como alto nivel de inflamación, sin embargo el porcentaje de pacientes con niveles elevados de PCR puede variar en función de la población estudiada con mayores porcentajes en pacientes con depresión y tratamiento, resiliencia, maltrato infantil, enfermedades médicas y síndrome metabólico.(24,30)

Vías inmunes involucradas en depresión: Inflamosomas resultantes de la exposición al estrés psicosocial, como se sabe previamente, el estrés psicosocial es un factor de riesgo predictor para el desarrollo de depresión en los seres humanos y es la principal vía experimental para comportamiento depresivo en modelos animales, así la observación de que la exposición controlada a un estresor psicosocial puede activar una respuesta inflamatoria en los humanos y esto fue un gran avance para la vinculación entre la depresión y la inflamación, sin embargo una duda en la cual se sigue trabajando para tratar de resolverla es ¿cómo se traduce el estrés en inflamación? Ésta respuesta sigue sin una respuesta precisa, ya que, aunque se ha estudiado profundamente las modificaciones funcionales de las vías neuroendocrinas con funciones inmunomoduladoras inducidas por estrés, incluyendo el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, sistema nervioso simpático se continúa sin una respuesta satisfactoria, por lo que recientemente la atención se ha desplazado hacia el concepto de existencia de inflamosomas, lo que tal vez representaría el vínculo entre el estrés y la inflamación.(16,17)

Los inflamasomas son complejos de proteínas citosólicas involucrados en la transducción de señales en las células inmunes mieloides que concluyen con la activación de la caspasa 1 y con ello en la producción de citocinas como IL-1B e IL-18 a través de la escisión de los precursores correspondientes. Dada la naturaleza estéril del estrés psicosocial, el principal interés se ha dirigido hacia la comprensión de cómo se lleva a cabo la activación del inflamosoma en la depresión mediado por patrones moleculares asociados al daño (PMAD), incluyendo ATP, proteínas de choque térmico, ácido úrico, conjunto de alta movilidad de caja 1 y una variedad de moléculas vinculadas al estrés oxidativo. En efecto, todas estas moléculas con patrones moleculares asociados al daño se indujeron por factores estresantes mixtos; fisiológicos y psicológicos empleados en modelos animales de

depresión. Además estudios en animales de laboratorio indican que el estrés leve crónico activa el NOD, LRR y un inflamosoma; P3CDP, conocido como proteína 3 que contiene dominio de pirina (que es bien conocido por responder a patrones moleculares asociados al daño).(31)

El bloqueo del inflamosoma P3CDP revierte los incrementos séricos y de LCR de IL-1B inducidos por estrés, de igual forma abrogó el comportamiento depresivo de ratones, interesantemente la regulación a la alta del inflamosoma P3CDP y la escisión del receptor de glucocorticoides mediado por caspasas causa resistencia a los efectos de los glucocorticoides que son conocidas como las hormonas antiinflamatorias más potentes del cuerpo. La resistencia a los glucocorticoides inducida por estrés es una anomalía biológica bien caracterizada en pacientes con depresión mayor y ha sido asociado con una mayor inflamación.(32)

Apoyando el rol potencial del inflamosoma P3CDP, en la depresión humana hay información que demuestra una expresión incrementada de P3CDP y caspasa1 en células mononucleares encontradas en sangre periférica de pacientes con depresión lo que se ha asociado con una mayor concentración plasmática de IL-1B e IL18, las cuales se han relacionado con la gravedad de la depresión, además los patrones moleculares asociados con daño se encuentran en una concentración mayor en pacientes con trastornos del estado de ánimo, con ejemplos que incluyen a las proteínas de choque térmico, oxígeno reactivo, otros marcadores de estrés oxidativo como xantina oxidasa, peróxidos e isoproteínas F2. Finalmente hay un interés creciente en el potencial papel del microbioma intestinal en la regulación del ánimo, que en parte pudiese estar mediado por inflamosomas, de hecho los patrones moleculares asociados a microorganismos comensales no patógenos en el intestino pueden filtrarse a la sangre periférica durante periodos de estrés y activar a los inflamosomas y todo esto mediado por catecolaminas y sistema nervioso. Y cabe destacar que las concentraciones de citocinas IL-1B e IL18 fueron menores en sangre periférica de animales sometidos a estrés psicosocial que recibieron antibióticos o neutralizadores de lipopolisacáridos (LPS), demostrando con ello la importancia del microbioma intestinal y la permeabilidad intestinal inducida por estrés para las respuestas inflamatorias. En conjunto éstos datos apoyan la noción de que el inflamosoma puede ser un punto inmunológico clave para la integración de señales inducidas por daño y estrés que conducen a respuestas inflamatorias relevantes en la depresión.(20,23,32)

¿Cómo se transmiten las señales inflamatorias al encéfalo?, adicionalmente a los hallazgos evidenciados en muestras de encéfalo de víctimas de suicidio donde se encontró incrementos de la concentración de citocinas inmunes innatas y una mayor densidad de TLR, se ha evidenciado activación glial y astrogilal en varias regiones del encéfalo incluyendo la corteza frontal, corteza cingulada anterior. Información obtenida derivada de la administración de endotoxinas radiomarcadas a voluntarios sanos facilitó la identificación de la activación celular en varias regiones del encéfalo seguido de un potente estímulo inmune periférico.(33)

Estudios en animales de laboratorio ha dilucidado varias vías a través de las cuales las señales inflamatorias periféricas se transmiten desde la periferia hacia el encéfalo; en el contexto del estrés psicosocial las catecolaminas son liberadas por las fibras del sistema nervioso simpático y estimulan la producción y liberación de células mieloides desde la médula ósea, por ejemplo monocitos que entran en la periferia donde se ponen en contacto con los patrones moleculares asociados al daño y a los patrones moleculares asociados a microbioma filtrados al plasma por el aumento de la permeabilidad intestinal antes descrita, éstos patrones moleculares activan vías de señalización en los monocitos que concluyen con la activación del factor nuclear kappa B, dominios NOD, LRR y el inflamosoma proteína 3 que contiene dominios de pirina, lo que a su vez activa la vía de las caspasas escindiendo el receptor de glucocorticoides y consecuentemente a esto la resistencia a los mismos. La vía final de la activación del FNkB permite la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1B, IL-18, IL-6, TNF, las cuales pueden acceder al encéfalo a través de vías neuronales y rutas humorales. De igual forma el estrés psicosocial condujo a la activación de la microglia hacia un fenotipo inflamatorio M1 que liberaba ligando 2 de quimiocinas (CCL2) que concluía con la atracción de las células mieloides activadas al encéfalo a través de una ruta celular, una vez en el encéfalo los macrófagos pueden perpetuar las respuestas inflamatorias centrales.(31,34)

Estos datos apoyan la idea de que las respuestas inflamatorias tisulares periféricas tal vez conducen a inflamación en el encéfalo concluyendo en estados depresivos. Gran parte de los primeros trabajos se centraron en describir como las citocinas inflamatorias que son grandes moléculas podían cruzar la barrera hematoencefálica e influir en la función cerebral. Se han descrito dos vías principales, la humoral que involucra el paso de citocinas a través de zonas con fugas en la barrera como la de los

órganos circunventriculares y después las vías de transporte saturable neuronal que incluye la unión de las citocinas a fibras nerviosas periféricas aferentes como el nervio vago que a su vez estimula las fibras catecolaminérgicas ascendentes en el encéfalo o se traducen en forma de citocinas de producción central. Más recientemente la atención se ha puesto hacia una tercer vía, la celular, que implica el tráfico de células inmunes activadas, típicamente monocitos hacia la vasculatura del encéfalo y el parénquima, los detalles de éste han sido elegantemente disecados en el contexto de cambios en el comportamiento de ratones a los cuales se les indujo inflamación periférica de origen hepático. En éstos estudios la liberación de TNF desde el hígado inflamado se relacionó con la estimulación en la producción de ligando 2 de quimiocinas en las células microgliales que posteriormente atraía monocitos al encéfalo. De igual forma el bloqueo de la infiltración de monocitos al encéfalo por medio de moléculas inhibitoras de la adherencia como anticuerpos monoclonales dirigidos a integrinas y selectinas abrogaban las conductas depresivas en los modelos animales.(34,35)

Cabe mencionar que los astrocitos estimulados por las citocinas también pueden ser importantes productores de quimiocinas como CCL2 y CXCL-1 que atrajeron células inmunes al encéfalo. La vía celular se ha dilucidado a través del estrés inducido por derrota social, encontrando que los monocitos marcados con GFP se unieron a varias regiones del encéfalo encargadas de la detección de amenazas como la amígdala, éste efecto dependiente de CCL2 fue facilitado por la movilización de monocitos desde la médula ósea como resultado de estrés inducido por administración de catecolaminas, la activación inicial de la microglia durante el estrés inducido por derrota social apareció como resultado de una activación neuronal por catecolaminas y una disminución en la producción neuronal de ligando 1 de quimiocina CX3C. (CX3CL-1 también conocido como fractalcalino) que se encarga de mantener a la microglia en un estado de reposo. Curiosamente ésta vía celular ha recibido un intrigante sustento de análisis postmortem de encéfalos de pacientes con depresión víctimas de suicidio, los cuales mostraban una mayor cifra de macrófagos perivasculares en asociación con una mayor expresión genética del factor inflamatorio 1 del aloinjerto (AIF-1) y CCL-2 que están vinculados con la activación del tráfico celular de macrófagos.(35–37)

Ésta evidencia del tráfico de células mieloides periféricas al encéfalo durante la depresión constituye algunos de los primeros datos que avalan la existencia de un proceso inflamatorio central en respuesta a la depresión, que es principalmente impulsado por eventos inflamatorios periféricos. Además los datos que demuestran que los anticuerpos que son específicos para TNF pero que no atraviesan la barrera hematoencefálica pueden bloquear la depresión inducida por estrés en modelos animales. Estos descubrimientos indican que las respuestas inflamatorias periféricas no solo pueden brindar importantes pistas sobre los mecanismos inmunológicos de la inflamación en la depresión, sino que también pueden servir como biomarcadores y dianas terapéuticas para la depresión. Biomarcadores proteicos como PCR y TNF e inmunoterapias individuales para citocinas como TNF, IL-1, IL-6 tal vez sean importantes en éste respecto. Es de notar que la concentración plasmática de PCR es un potente predictor de la terapia anticitocinas.(31,37,38)

Dada la importancia fundamental de la neurotransmisión para la regulación del estado de ánimo, se ha prestado atención al impacto de la inflamación y las citocinas inflamatorias sobre las monoaminas como serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato, una vez en el encéfalo, la respuesta inflamatoria puede afectar rutas metabólicas y moleculares que influyen en los sistemas de neurotransmisión que en última instancia pueden afectar los neurocircuitos que regulan el comportamiento, especialmente conductas relevantes para la disminución de la motivación (anhedonia), evitación, y vigilia (ansiedad) que caracterizan a varios trastornos neuropsiquiátricos incluyendo la depresión, a nivel moléculas; las citocinas proinflamatorias incluyendo interferones tipo I y II, interleucina 1B y TNF pueden reducir la disponibilidad de monoaminas como serotonina, dopamina, noradrenalina a través de la activación de cinasas protéicas de las vías mitógenas reduciendo con esto la síntesis de monoaminas por medio de la disminución de cofactores enzimáticos como la tetrahidrobiopterina (BH4) que es altamente sensible al estrés oxidativo inducido por producción de óxido nítrico por la óxido nítrico sintasa (NOS). Muchas citocinas incluyendo interferón gamma, IL-1B, TNF también pueden disminuir la concentración de precursores relevantes de monoaminas como ejemplo; serotonina, por medio de la activación de la 2,3-s-bioxigenasa de indolamina, que interfiere con la producción de triptófano al desviar la vía metabólica hacia la síntesis de cinureína. A su vez, la microglia puede convertir la cinureína en ácido quinolínic

(QUIN), que se une al receptor N-metil-D-aspartato y además se observa una menor recaptura astrocítica de glutamato al mismo tiempo que fuerza la exocitosis de las reservas del mismo mediado por la producción de especies reactivas de oxígeno mediadas por citocinas. La producción de éstas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno conducen a un exceso extracelular de glutamato que es un neurotransmisor excitador, esta actividad excesiva de glutamato sobre los receptores extrasinápticos puede conducir a excitotoxicidad y una disminución de la producción de factores neurotróficos. Los efectos de la inflamación sobre los factores neurotróficos en el giro dentado del hipocampo también afectan aspectos fundamentales de la integridad neuronal, incluyendo neurogénesis, potenciación a largo plazo, renovación de dendritas y con ello afectando aprendizaje y memoria. Los efectos de las citocinas en los sistemas de neurotransmisores especialmente dopamina pueden inhibir varios aspectos de la motivación, recompensa y anhedonia en los circuitos corticoestriatales que vinculan la corteza prefrontal ventromedial con los núcleos basales y la corteza cingulada anterior subgenual y posterior, mientras que también activan los circuitos que regulan la ansiedad, irritabilidad, alerta y miedo incluyendo la amígdala, el hipocampo y la ínsula. Existen varias vías a través de las cuales las citocinas inflamatorias pueden reducir la disponibilidad sináptica de monoaminas que se cree, es un componente fundamental en la fisiopatología de la depresión, por ejemplo: inducción de p38 y cinasas proteicas activadoras de mitógenos (MAPK) por IL-1B y TNF aumentan de forma subsecuente una mayor densidad y función de las bombas presinápticas para recaptura de serotonina lo que concluye con una menor disponibilidad de serotonina sináptica y comportamientos depresivos en modelos animales. Además de la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, también se ha encontrado que las citocinas inflamatorias disminuyen la disponibilidad de tetrahidrobiopterina un cofactor enzimático clave en la síntesis de las monoaminas que es altamente sensible al estrés oxidativo. De hecho, las concentraciones de BH4 en LCR han demostrado estar relacionadas inversamente proporcionales a los niveles de IL-6 en individuos a los que se les administró esta citocina inflamatoria. Además la relación fenilalanina/tirosina que es una medida indirecta de la actividad de BH4 se ha encontrada relacionada con las concentraciones de dopamina en LCR así como con síntomas de depresión en individuos tratados con IFN. También se cree que la activación medida por citocinas de la enzima 2,3-s-bioxigenasa de indolamina, está

involucrada en las alteraciones de los neurotransmisores, en parte por interferir en la generación de triptófano y en cambio conduce a una producción de cinureína, un compuesto neurotóxico del ácido quinólico por medio de la activación de la microglia e infiltración de monocitos y macrófagos. Cabe destacar que se han encontrado aumento de las concentraciones de ácido quinolínico en la microglia de víctimas de suicidio que sufrían depresión, el ácido quinolínico activa de forma directa los receptores NMDA, mientras que también interfiere con la recaptura e induce una mayor liberación de las reservas endosómicas del mismo en los astrocitos. La unión del glutamato a los receptores NMDA extrasinápticos conduce a una mayor excitotoxicidad y una menor producción del factor neurotrófico derivado del encéfalo el cual fomenta la neurogénesis. Se ha descrito mayores concentraciones de glutamato en los núcleos de la base y corteza cingulada anterior dorsal medido por espectroscopia de resonancia magnética en pacientes quienes recibieron IFN- α y éstos niveles mayores de glutamato se han relacionado con un aumento de los síntomas depresivos. Datos más recientes indican que en pacientes con depresión, el aumento de la inflamación reflejada por una PCR mayor a 3mg también se ha asociado con un aumento del glutamato en los núcleos de la base (en comparación con los pacientes con PCR menor a 1mg) y también correlacionan con anhedonia y menor velocidad psicomotriz.(31,34,35,37–41) Curiosamente el bloqueo de los receptores de glutamato con ketamina protege a los ratones del comportamiento depresivo inducido por estrés pero deja intacta la respuesta inflamatoria. Estos resultados indican que el aumento de la activación de los receptores de glutamato ya sea por el aminoácido en cuestión o ácido quinolínico pueden ser una vía común a través de la cual la inflamación causa comportamientos depresivos lo que sugiere que las drogas que bloquean la señalización y/o activación del receptor de glutamato y sus metabolitos posteriores podrían tener una aplicabilidad única para pacientes con depresión y procesos inflamatorios activos. Es importante mencionar que los antidepresivos convencionales actúan al aumentar la disponibilidad sináptica de monoaminas y aumento de la neurogénesis por inducción del factor neurotrófico encefálico mientras que las citocinas como IL-1B y TNF sirven para socavar éstas actividades como disminución de la disponibilidad sináptica de monoaminas así como la disminución en la producción del factor neurotrófico encefálico y aumenta la concentración extracelular de glutamato el cual no es un objetivo de las terapias antidepresivas convencionales.

Estos efectos inducidos por citocinas pueden explicar las observaciones que se producen en contexto de una mayor inflamación y se asociaron con un tratamiento antidepresivo más robusto.(39,42)

Debido al sustento actual derivado de estudio del comportamiento en modelos animales y hallazgos de muestras encefálicas de pacientes con depresión quienes cometieron suicidio se ha demostrado una clara relación entre la inflamación y las manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas. Por lo que existe la posibilidad que en los pacientes con inmunodeficiencia común variable que al estar en constante activación inmunológica bajo múltiples procesos infecciosos recurrentes, neuroinfecciones, desórdenes inmunes con autoinmunidad, alergias y sinapsis inmune anormal crónica como base patogénica de la IDCV presenten una mayor proclividad de desarrollar alteraciones neurológicas y psiquiátricas como presentación de secuelas en contexto de previos procesos patológicos o como parte de la relación con la actividad crónica del sistema inmune.(33,37,41)

JUSTIFICACIÓN:

Relevancia científica:

En vista de la mejoría del pronóstico; calidad y esperanza de vida concerniente a la instauración de la terapia sustitutiva de inmunoglobulina en los pacientes con IDCV se ha reportado mayor prevalencia de complicaciones no infecciosas concomitantes a la inmunodeficiencia.

El demostrar una mayor prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en estos pacientes nos permitió obtener datos que faciliten el desarrollo de recomendaciones encauzadas a la vigilancia y manejo de los mismos, por lo que el objetivo principal de éste estudio fue la descripción de prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica en los pacientes adultos diagnosticados con IDCV.

Relevancia social:

México es considerado un país en crecimiento científico y tecnológico que busca mantener renombre en el campo médico por lo que es indispensable mantenerse competitivo e innovador en todas las áreas de oportunidad, en éste caso particular mejorar una área de atención vulnerable y particularmente especial como son los pacientes con IDCV, ya que ni en México ni en el mundo existen estudios de prevalencia y los factores relacionados de alteraciones neuropsiquiátricas que describan la magnitud e impacto en la calidad y esperanza de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la denominación nosológica que se acuña para englobar un gran y heterogéneo grupo de desórdenes causales del complejo sindromático y más sintomático de inmunodeficiencia que se caracteriza por el fenotipo de niveles bajos de inmunoglobulinas.

La IDCV es resultado de un innumerable y en 90% de los casos desconocido número de alteraciones de la función de las células del sistema inmune incluyendo al innato y adaptativo que se traduce en una particular morbilidad y mortalidad fundamental de la inmunodeficiencia como infecciones de repetición, alteraciones de la función y anatomía de órganos como bronquios y pulmones, tracto gastrointestinal, hígado y bazo entre otros. El pronóstico, calidad y esperanza de vida se han visto modificados desde el advenimiento de la terapia sustitutiva de inmunoglobulina, dando parte con ello al cambio de prevalencia de morbilidad no infecciosa como malignidad y autoinmunidad.

Actualmente se cuenta varias publicaciones encaminadas a describir las características epidemiológicas y clínicas de las complicaciones infecciosas y no infecciosas acompañantes de la IDCV, además se cuenta con guías fundamentadas en recomendaciones de expertos enfocadas a la detección oportuna y manejo estandarizado de las complicaciones infecciosas y no infecciosas, sin embargo, no se cuenta con publicaciones que describan características epidemiológicas o clínicas de la morbilidad neuropsiquiátrica. Por lo que la importancia de éste estudio se cimienta en la necesidad de tener un registro en una área desatendida al conocer la prevalencia de la morbilidad neuropsiquiátrica y los factores vinculados para poder incidir sobre ellos y mejorar aún más la calidad y esperanza de vida de los pacientes con IDCV.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de desordenes neuropsiquiátricos en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?.

OBJETIVOS:

Objetivo general: Describir la prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica (trastorno neurocognitivo leve, depresión y ansiedad generalizada) junto con los hallazgos en la exploración física neurológica (nervios craneales, nervios periféricos, fuerza, trefismo, sensibilidad superficial y profunda) en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI. (HE CMN SXXI). En el periodo comprendido de los meses de mayo a julio del año 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de uso de medicamentos no psiquiátricos, drogas, historial y temporalidad de infecciones de sistema nervioso central, uso de moduladores del estado de ánimo, hipnóticos o sedantes y comorbilidades.
- Determinar el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente.
- Determinar la relación existente entre el tiempo del inicio de las manifestaciones clínicas y confirmación diagnóstica (retraso del diagnóstico).
- Establecer la relación entre el tiempo de duración de la enfermedad con alteraciones neuropsiquiátricas.
- Establecer la relación entre el manejo empleado para ICV y la presencia de comorbilidades neuropsiquiátricas.
- Establecer el impacto de infecciones presentadas previamente con la comorbilidad neuropsiquiátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

- Por el control de la maniobra: Observacional.
- Por la obtención de la información: Retrolectivo.
- Por el diseño del estudio: Transversal.
- Por la asociación de variables: Descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Población blanco:

Todos los pacientes derechohabientes del IMSS vigentes, mayores de 18 años con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable que se encuentren captados en la clínica de IDCV en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población accesible:

Todos los pacientes derechohabientes del IMSS vigentes, mayores de 18 años con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable que se encuentren captados en la clínica de IDCV y acuden mensualmente a la unidad de terapias avanzadas para administración de inmunoglobulina, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Tipos de muestreo por conveniencia:

Tamaño de la muestra: debido a que la incidencia y prevalencia de la inmunodeficiencia común variable es extremadamente baja, se incluyeron a todos los pacientes percibidos en la clínica de IDCV del HECMNSXXI que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo señalado.

Lugar de realización del estudio:

Se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con la participación de los servicios de Medicina interna e Inmunología y Alergia quienes proporcionaron la lista de pacientes con diagnóstico de IDCV, y del archivo clínico, quienes proporcionaron los expedientes clínicos para su revisión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:**Criterios de inclusión:**

- Pacientes de cualquier género mayores de 18 años.
- Pacientes del IMSS quienes cuenten con expediente clínico.
- Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable de acuerdo a los criterios establecidos en el consenso del 2016 entre la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y el Grupo Panamericano de Inmunodeficiencias.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Mujeres con embarazo actual.
- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia diferente a común variable.

Criterios de eliminación:

- Expediente clínico incompleto.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

1. A partir de la base de datos del censo de pacientes del servicio de Inmunología y Alergia que acuden a la unidad de terapias avanzadas se seleccionó una muestra con los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.
2. Se identificó a todos los pacientes con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.
3. Se realizó una entrevista el día de aplicación de inmunoglobulina realizando captura de los datos en las hojas de recolección de datos.

4. Se aplicaron los cuestionarios estandarizados y aprobados para población latina para cribado y diagnóstico de depresión: Inventario de Beck. Cribado y diagnóstico de deterioro cognitivo: MoCA modificado. Cribado y diagnóstico de los trastornos de ansiedad angustia: Inventario de Beck para ansiedad con base en los resultados de los inventarios se realizó entrevista médica individualizada en búsqueda específica de los criterios diagnósticos enunciados en DSM 5 y por último se realizó descripción de los hallazgos en la exploración física neurológica con énfasis en las alteraciones sensitivas y/o motoras de nervios de cráneo y nervios periféricos.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES.				
Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Tipo de variable.	Unidades de medición.
Edad.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se comprobó la edad del paciente mediante la presentación de una identificación oficial.	Cuantitativa discreta.	Años.
Género.	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en	Se clasificó de acuerdo a las características fenotípicas de un individuo.	Cualitativa dicotómica.	Masculino o Femenino.

	variedades femenina y masculina.			
Comorbilidad.	Es la descripción de la asociación interactiva entre enfermedades de un mismo individuo.	Se describió de acuerdo a la previa identificación de entidades nosológicas en un individuo.	Cualitativa.	Nombre particular de entidad nosológica
Antecedente familiar de trastornos neuropsiquiátricos.	Relación de sucesos patológicos que ocurren u ocurrieron en familiares.	Se comprobó la información de antecedentes familiares de alteraciones neuropsiquiátricas por la información enunciada en el expediente.	Cualitativa nominal.	Nombre particular de entidad sindromática o nosológica.
Duración del tratamiento con inmunoglobulina estándar.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia sustitutiva con inmunoglobulina.	Se comprobó el tiempo de inicio del tratamiento por medio de los datos descritos en el expediente clínico.	Cuantitativa.	Meses.

Vía de administración de la inmunoglobulina.	Es la vía o camino que se elige para hacer que un fármaco llegue a un destino final o diana. Es la manera de incorporar un fármaco a un organismo.	Se comprobó la vía de administración de la inmunoglobulina por medio de los datos descritos en el expediente.	Cualitativa dicotómica.	Endovenosa o subcutánea.
Duración del diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.	Tiempo transcurrido desde la confirmación del diagnóstico de IDCV.	Se comprobó el tiempo del diagnóstico a través de los datos enunciados en el expediente.	Cuantitativa discreta.	Meses.
Neuroinfección.	Proceso inflamatorio de origen infeccioso que afecta meninges, encéfalo, retina y/o médula espinal de origen bacteriano, viral, micótico,	Se comprobó el antecedente de neuroinfección por los datos enunciados en el expediente.	Cualitativa nominal.	Nombre particular de la entidad o entidades sindromáticas o nosológicas.

	parasitario o priones.			
Trauma craneoencefálico.	Disfunción orgánica del encéfalo debido a impactos no penetrantes o penetrantes acompañados o no de aceleración, desaceleración y edema consecuente.	Se comprobó el antecedente de TCE por los datos enunciados en el expediente.	Cualitativa ordinal.	Leve, moderado o grave.
Gravemente enfermo.	Estado de salud donde existe una gran repercusión negativa en la función de los órganos y representa contundentemente un peligro constante para la vida y el pronóstico es incierto o dudoso.	Se comprobó el antecedente de haber estado gravemente enfermo por medio de los datos enunciados en el expediente.	Cualitativa dicotómica.	Sí o No.

Estado de paro.	Es el estado de cese brusco de la circulación y/o la ventilación pulmonar que requiere maniobras específicas para retornar al estado de circulación espontánea y mantener la ventilación.	Se comprobó el antecedente de paro cardiorrespiratorio por medio de los datos enunciados en el expediente.	Cualitativa dicotómica.	Sí o No.
Trastorno neuropsiquiátrico.	Es el conjunto de entidades clínicas transitorias o permanentes con múltiples manifestaciones neurológicas , y psiquiátricas que comprenden, alteraciones de las funciones mentales, comportamiento y estado de ánimo	Se comprobó el antecedente de diagnóstico previo de trastorno neuropsiquiátrico por medio de los datos enunciados en el expediente.	Cualitativa nominal.	Nombre particular de la entidad o entidades sindromáticas o nosológicas.

	relacionadas a enfermedades o medicamentos.			
Dosis de inmunoglobulina.	Es la cantidad o volumen de un fármaco que se administra a un individuo. Y puede tener relación proporcional con medidas antropométricas como peso o superficie corporal.	Se comprobó la dosis administrada mensualmente de inmunoglobulina por medio de los datos enunciados en el expediente.	Cuantitativa discreta.	Gramos por peso.
Polifarmacia.	Es el uso simultáneo de cinco o más fármacos incluyendo suplementos herbales al mismo tiempo.	Se comprobó la cantidad y grupos de fármacos de uso vigente que se administra por medio de los datos enunciados en el expediente.	Cuantitativa discreta.	1, 2, 3, 4, 5, etc.

Depresión con criterios diagnósticos por DSM V: estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva se siente vacío, sin esperanza o de la observación por parte de terceros (se le ve triste), disminución importante del

interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día casi todos los días, pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (por ejemplo modificación del 5% del peso corporal en un mes), disminución o aumento del apetito casi todos los días, insomnio o hipersomnio casi todos los días. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observado por otros no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento), fatiga o pérdida de energía casi todos los días, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, para tomar decisiones casi todos los días, pensamientos de muerte recurrentes (no solo temor a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan significativo para llevarlo a cabo. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. El episodio de depresión mayor no se explica por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco, Trastorno depresivo persistente, estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, presente más días de los que está ausente, durante un mínimo de dos años, presencia durante la depresión, de dos o más de los síntomas siguientes, poco apetito o sobrealimentación, insomnio o hipersomnio, poca energía y fatiga, baja autoestima, falta de concentración o dificultades para tomar decisiones, sentimientos de desesperanza, durante un periodo de dos años de la alteración, el individuo nunca ha estado sin los síntomas antes descritos durante más de dos meses seguidos, los criterios para un diagnóstico de depresión mayor pueden estar continuamente presentes por un periodo de al menos dos años, nunca ha habido un episodio maniaco o un episodio hipomaniaco y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico. La alteración no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo persistente, esquizofrenia, un trastorno delirante u otro trastorno psicótico, los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo drogas o medicamentos)

o a otra afección médica (por ejemplo hipotiroidismo), los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Unidades de medición: Tiene o no tiene.

Ansiedad generalizada con criterios diagnósticos por DSM V: ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación a diversos sucesos o actividades (como la actividad laboral o escolar). Al individuo le es difícil controlar la preocupación. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres o más de los seis síntomas siguientes y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses: inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta. Facilidad para fatigarse. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular, problemas del sueño: dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, sueño inquieto o insatisfactorio. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo drogas o medicamentos) ni a una afección médica, la alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (por ejemplo ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social (fobia social), contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad o el contenido de creencias delirantes de la esquizofrenia o trastorno delirante.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Unidades de medición: Tiene o no tiene.

Trastornos neurocognitivos leves con criterios diagnósticos por DSM V: Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más de los dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en: preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o el clínico porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por una prueba neuropsicológica estandarizada o en su defecto por otra evaluación clínica cualitativa. Los defectos cognitivos no tienen la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (por ejemplo conserva las actividades instrumentadas complejas de la vida diaria como pagar facturas o seguir tratamientos pero necesita hacer un mayor esfuerzo o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación, los defectos cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de delirium, los defectos cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo trastorno depresivo mayor o esquizofrenia), se debe especificar si el trastorno neurocognitivo se presenta sin alteración del comportamiento: si el trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa, con alteración del comportamiento: especificar alteración: por ejemplo acompañantes como síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales, déficit neurológico en la exploración física.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Unidades de medición: Tiene o no tiene.

Déficit neurológico: Anomalía funcional secundaria a alteración en el funcionamiento encefálico, medular o nervioso que se manifiestan como deficiencias neurocognitivas, motoras o sensoriales.: por ejemplo, fuerza anormal o parálisis de un grupo muscular, reflejos anormales, incapacidad o dificultad para la emisión del lenguaje, alteración o perversión de la sensibilidad, ya sea por disminución de la percepción o percepción anormal incluyendo los órganos de los sentidos, alteraciones del equilibrio, movimientos finos, alteraciones para la marcha.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Unidades de medición: Tiene o no tiene.

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO.

Se realizó entrevista clínica individual con llenado de la hoja de recolección de datos que incluye los inventarios de Beck para tamizaje de depresión y ansiedad, Cuestionario MoCA para tamizaje de trastorno neurocognitivo, y exploración física neurológica (nervios de cráneo: Olfatorio: discriminación de olores en cada fosa nasal; jabón, café y vainilla, Óptico: agudeza visual por tabla de Snellen, discriminación de colores, campimetría por confrontación, Motor ocular interno,, Patético y Motor ocular externo: apertura y simetría de hendiduras palpebrales, mirada primaria, ducciones, versiones, convergencia, reflejos pupilares, nistagmo, sacadas, seguimiento, Trigémino: sensibilidad en V1, V2 y V3, en aros de cebolla, motor fuerza de maseteros, Facial: simetría en reposo, gesticulación, oclusión palpebral, gusto en los 2/3 anteriores de la lengua. Vestibulococlear: audición, Weber, Rinne, nistagmo, reflejo cocleopalpebral, glosofaríngeo y vago: elevación del velo del paladar, posición de la úvula. Espinal: elevación de trapecios, movimiento de esternocleidomastoideos, Hipogloso: tono, trofismo y movimientos de la lengua. Extremidades: Tono: normal, hipotónico, atónico, rígido, espástico, paratónico,. Trofismo: hipotrófico, hipertrófico, fasciculaciones, fuerza: por grupos musculares y expresado en unidades numéricas con base en la escala de Daniels. Reflejos de estiramiento muscular: trapecios, bicipital, tricipital, estilorradiar, patelar, aquileo. Sensibilidad: superficial (temperatura y dolor), profunda (palestesia, posición articular, discriminación de dos puntos, discriminativa (esterognosia, grafestesia) Cerebelo: metría de las cuatro extremidades, diadococinesia, temblor postural y de intención, postura y marcha (tipo de la marcha, en puntas, talones, tándem). de las 07:00-08:00 horas previo o durante la administración de inmunoglobulina. Después se interpretó y denominó el puntaje de cada inventario neuropsiquiátrico. Tras lo cual a los pacientes que se encontraron con diez o más puntos en el inventario de depresión, 22 o más puntos en el inventario de ansiedad o puntuación inferior a 26 puntos en la prueba de evaluación cognitiva de Montreal, pasaron a la fase de entrevista médica enfocados en identificar los criterios diagnósticos enunciados en DSM V

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para describir las características de la población de utilización estadística básica consistente en uso de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, mientras que para variables cuantitativas utilizamos medias y desviación estándar en el caso de variables con distribución normal, mientras que para aquellas con libre distribución utilizamos medianas y rangos. Para determinar normalidad se utilizó prueba de Shapiro Wilks tomando en cuenta la dimensión del tamaño de muestra. Para demostrar diferencia entre medias utilizamos t student, mientras para aquellas con libre distribución aplicamos U Mann Whitney.

RESULTADOS:

Se capturaron los datos de 31 pacientes con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable con las siguientes características:

1.0 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

En nuestra población se identificaron 16 mujeres y 15 hombres; la mediana de edad fue de 38 años, con intervalos desde los 18 hasta los 72 años. En relación a antecedentes 2 pacientes presentaron antecedentes de familiares con enfermedades neuropsiquiátricas, 11 presentaban alguna alteración hematológica, 11 de ellos tenían bronquiectasias, 14 pacientes presentaron algún trastorno gastrointestinal, 7 hipotiroidismo y 3 pacientes presentaron algún tumor maligno incluyendo en éste rubro leucemia mielocítica. Otras variables que se contemplaron en el estudio fueron neuroinfección, trauma craneoencefálico leve, estado de gravemente enfermo, diagnóstico previo de trastorno neuropsiquiátrico, tiempo de evolución de la inmunodeficiencia común variable, ésta última con una mediana de 57 meses (0- 240 meses). Tabla 1. Fig 1.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

Características demográficas de los pacientes con IDCV.			
Total de pacientes: 31.		Mujeres 16.	Hombres 15.
Edad: Mediana 38 años, (18-72 años).			
Variable.	Número del total de pacientes.		
Antecedente familiar de trastorno neuropsiquiátrico.	2.	2.	0.
Alteración hematológica.	19.	11.	8.
Bronquiectasias.	11.	6.	5.
Trastorno gastrointestinal.	14.	6.	8.
Hipotiroidismo.	7.	4.	2.
Tumores malignos.(*)	3.	3.	0.
Neuroinfección.	2.	1.	1.
Trauma craneoencefálico leve.	1.	0.	1.
Gravemente enfermo.	1.	0.	1.
Estado de paro cardiorrespiratorio.	0.	0.	0.
Diagnóstico previo de trastorno neuropsiquiátrico.	1.	1.	0.
Polifarmacia.	4.	3.	1.
Tiempo de evolución de la IDCV.	Mediana 57 meses. (0-240 meses).		

(*) Dentro del rubro de tumor maligno se incluyó el diagnóstico de leucemia mieloide crónica debido a la característica general de proliferación anormal y potencial de infiltración tisular. Los otros dos tumores malignos corresponden a cáncer papilar de tiroides.

Características demográficas del total de los pacientes con IDCV.

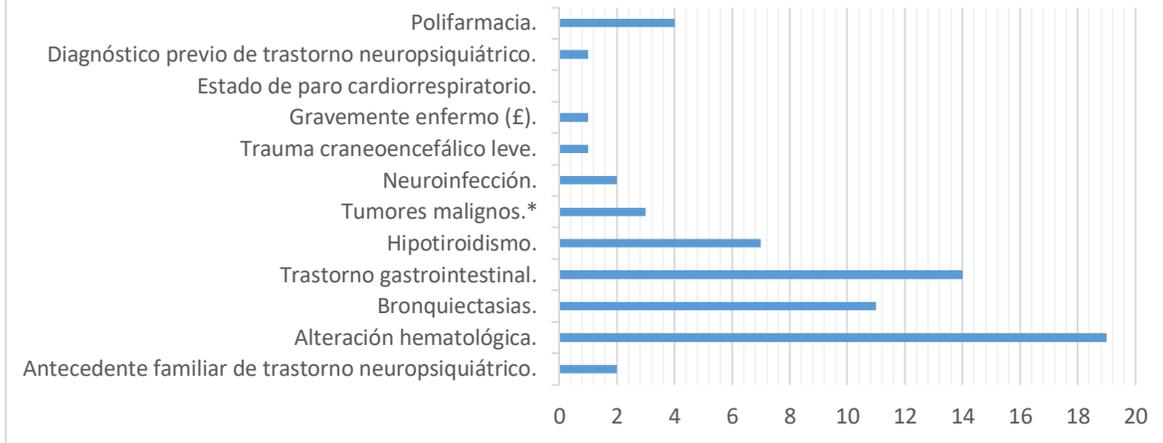


Fig 1. £ Gravemente enfermo: Estado de salud donde existe una gran repercusión negativa en la función de los órganos y representa contundentemente un peligro constante para la vida y el pronóstico es incierto o dudoso.

2.0 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO:

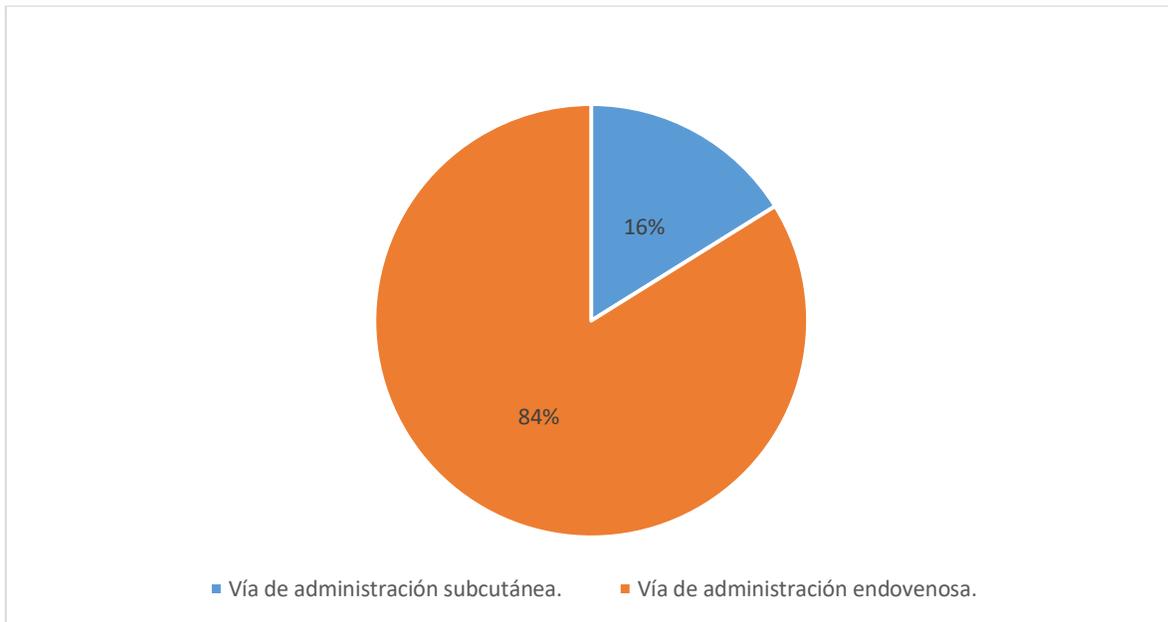
De los 31 pacientes con diagnóstico de IDCV, cinco pacientes recibían inmunoglobulina por vía subcutánea, y 26 pacientes por vía endovenosa, la mediana de dosis de inmunoglobulina en miligramos por kilo de peso corporal fue de 632mg/Kg (con intervalos que van desde 126-776mg/kilo.). la mediana de duración del tratamiento con inmunoglobulina fue 57 meses (con intervalo de 0-240 meses).

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.

Características del tratamiento de los pacientes con IDCV.

Vía de administración subcutánea.	5 pacientes.
Vía de administración endovenosa.	26 pacientes.
Mediana de dosis de inmunoglobulina en miligramos por kilo de peso corporal.	632 mg/Kg. (126-776 mg/Kg).
Mediana de duración del tratamiento.	57 meses (0-240 meses).

Gráfico2. Distribución porcentual de pacientes con IDCV según vía de administración de inmunoglobulina.



3.0 PREVALENCIA DE COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS:

De los 31 pacientes con diagnóstico de IDCV se identificaron 19 pacientes que cumplieron con los criterios enunciados en DMS V para diagnóstico de depresión, 9 pacientes cumplieron con los criterios enunciados en DSM V para diagnóstico de trastorno de ansiedad, 4 pacientes con trastorno neurocognitivo leve, ninguno de los pacientes presentó algún déficit neurológico.

Tabla III. Prevalencia de comorbilidades neuropsiquiátricas:

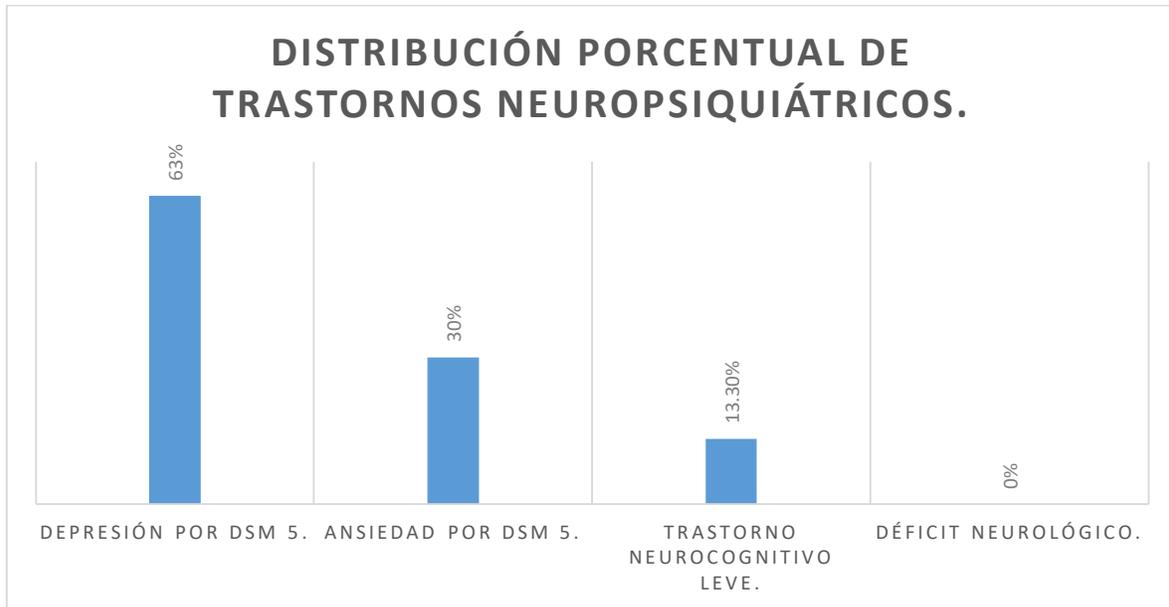
Prevalencia de comorbilidades neuropsiquiátricas.

Comorbilidad particular.	Número de pacientes/Total de pacientes.	Porcentaje de pacientes.
Depresión por DSM V.	19/31.	63%.
Ansiedad por DSM V.	9/31.	30%.
Trastorno neurocognitivo leve por DSM V. §	4/31.	13.3%.
Déficit Neurológico.	0/31.	0%.

En la tabla III se observa la proporción de pacientes y el porcentaje de pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos por DSM 5 de los trastornos neuropsiquiátricos y déficits neurológicos.

§ Trastorno neurocognitivo leve se refiere a las evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más de los dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) evidenciado por medio de una prueba estandarizada.

Gráfico 3. Distribución porcentual de la frecuencia de trastorno neuropsiquiátrico.



En el gráfico 3 se observa la representación porcentual de los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos enunciados en DSM 5 para diagnóstico de depresión, ansiedad y trastorno neurocognitivo leve.

4.0 ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES Y TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

Del total de pacientes con diagnóstico de depresión que cumplieron con los criterios establecidos por DSM V se procedió al cálculo del valor de P por medio de la prueba de U de Manney Withney encontrándose los siguientes valores de P; entre depresión y edad de 0.67, depresión y duración del tratamiento con inmunoglobulina de 0.35, depresión y dosis de inmunoglobulina de 0.25.

Tabla IV. Diferencia de edad, duración de tratamiento y dosis de inmunoglobulinas en pacientes con y sin depresión que tienen de fondo ICV-

Asociación entre variables y frecuencia de trastornos neuropsiquiátricos.		
Variable.	Trastorno neuropsiquiátrico.	Valor de p.*
Edad.	Depresión.	0.67.
Duración del tratamiento con inmunoglobulina.	Depresión.	0.35.
Dosis de inmunoglobulina.	Depresión.	0.25.

* U Mann Whitney.

5.0 VARIABLES ASOCIADAS A LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE.

Del total de pacientes con inmunodeficiencia común variable que cumplieron con los criterios enunciados en el DSM V para el diagnóstico de depresión, ansiedad y trastorno neurocognitivo leve se calculó diferencia estadística mediante U de Mann-Whithney tomndo en cuenta variables demográficas como género, polifarmacia, comorbilidad hematológica, bronquiectasias y cualquier trastorno gastrointestinal. No se encontró diferencia significativa entre las variables de: género, comorbilidad hematológica, bronquiectasias y trastornos gastrointestinales con los desenlaces: depresión, ansiedad y trastorno neurocognitivo leve. Únicamente destacó la presencia de diferencia en aquellos pacientes con polifarmarmacia.

Tabla 5.0 Variables asociadas a los trastornos neuropsiquiátricos. En pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Variable.	Desenlace.	Valor P.
Género.	Depresión.	0.64.
	Ansiedad.	0.74.
	Trastorno neurocognitivo leve.	0.51.

	Cualquier trastorno neuropsiquiátrico*.	0.4=
Polifarmacia.	Depresión.	0.102.
	Ansiedad.	0.001.
	Trastorno neurocognitivo.	0.000.
	Cualquier trastorno neuropsiquiátrico.*	0.010.
Comorbilidad hematológica.	Depresión.	0.97.
	Ansiedad.	0.56.
	Trastorno neurocognitivo.	0.60.
	Cualquier trastorno neuropsiquiátrico*.	0.43.
Broquiectasias.	Depresión.	0.44.
	Ansiedad.	0.16.
	Trastorno neurocognitivo.	0.55.
	Cualquier trastorno neuropsiquiátrico*.	0.43.
Trastornos gastrointestinales.	Depresión.	0.51.
	Ansiedad.	0.15.
	Trastorno neurocognitivo.	0.88.
	Cualquier trastorno neuropsiquiátrico*.	0.34.

*Cualquier trastorno neuropsiquiátrico en referencia a los enunciados en éste estudio; Depresión, Ansiedad y Trastorno Neurocognitivo.

DISCUSIÓN:

En éste estudio donde se describió la prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica en pacientes con inmunodeficiencia común variable se puntualizan las características demográficas de 31 pacientes 16 de los cuales son del sexo femenino y 15 del masculino, con una mediana de edad de 38 años, con una mediana de tiempo de evolución de la IDCV de 37 meses, las comorbilidades de mayor prevalencia fueron las gastrointestinales. 26 de los pacientes correspondiente al 84% de los pacientes se encontraba en tratamiento con inmunoglobulina por vía endovenosa y 5 pacientes

correspondiente al 16% se encontraba en tratamiento con inmunoglobulina subcutánea, la mediana de la dosis de inmunoglobulina fue de 632mg/Kg, con intervalos que van del mínimo en 126mg/Kg hasta máximo de 776mg/Kg. La mediana de la duración del tratamiento fue de 57 meses, con intervalos que van desde el mínimo de cero meses hasta el máximo de 240 meses.

Existen múltiples estudios que relacionan los desórdenes inmunes con los trastornos neuropsiquiátricos, por ejemplo el trabajo del Dr Hickie et al, (Hickie IAN, Lloyd A. Pergamon ARE CYTOKINES ASSOCIATED WITH NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES IN HUMANS? 1995;17(8).) (referencia 16) donde se enuncia la relación conductual coordinada de los animales enfermos (como son la disminución de la actividad psicomotora, hiporexia, pérdida de peso, disminución de la exploración social, disminución del comportamiento sexual, deterioro de la función cognitiva y somnolencia), en éste estudio se describió el comportamiento observado en diversos escenarios donde existe actividad inflamatoria, como infecciones virales, aguda, recurrentes o crónicas, enfermedades autoinmunes y síndrome de fatiga crónica, en otro estudio de Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: Increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. Mol Psychiatry. 2016;21(10):1351–7 donde se describieron modelos humanos de depresión mayor sin tratamiento y se encontró por espectroscopia magnética que dicha respuesta puede estar regulada principalmente en cambios del metabolismo del glutamato en células gliales, además de encontrar relación entre los mayores niveles de glutamato en núcleos basales en concomitancia con cambios del comportamiento como anhedonia y ralentización del pensamiento, además de un comportamiento lineal entre las concentraciones de glutamato en núcleos de la base y la concentración plasmática de PCR, y a pesar que se han descrito desórdenes en la producción de citocinas en los pacientes con IDCV, relacionados al padecimiento de base, o a las complicaciones autoinmunes, formación de granulomas, infecciones recurrentes, en éste estudio no se encontró relación positiva entre variables con ninguno de los desórdenes evaluados exceptuando la polifarmacia, por lo que existen múltiples hipótesis entorno al resultado, como son el inicio temprano del tratamiento y/o la adecuada sustitución con la inmunoglobulina, que el mismo trastorno genético de base para el fenotipo de IDCV condicione reducción de las respuestas neuronales a las citocinas

que se han implicado en el desarrollo de desórdenes neuropsiquiátricos y en consecuencia menor susceptibilidad ante los síntomas neuropsiquiátricos y comportamientos relacionados a la inflamación, además del tratamiento multidisciplinario de los pacientes

Podemos considerar éste estudio como pionero en la descripción de prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas de una cohorte de pacientes con inmunodeficiencia común variable, ya que no existen estudios previos disponibles en la base de datos de la NCBI, y además en este estudio se buscó como objetivo secundario buscar la asociación de variables por medio del valor de P entre variables frecuentes relacionadas a la inmunodeficiencia común variable, como complicaciones hematológicas, gastrointestinales, respiratorias, tumores malignos, y polifarmacia, siendo ésta última la única variable que presentó una mayor asociación depresión, lo cual tal vez se deba a varias hipótesis; una mayor autopercepción de infortunio relacionado a enfermedad por parte de los pacientes y familiares que requieren múltiples tratamientos o a una mayor cifra de comorbilidades juntas en el mismo individuo, efectos secundarios, adversos e idiosincráticos de medicamentos, interacciones medicamentosas, incluso existe descripción que del 1-10% (<6%) de los pacientes que reciben infusión de inmunoglobulina pueden presentar depresión.

CONCLUSIONES.

La prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes con inmunodeficiencia común variable es mayor a la de la población en general, dicho dato se obtuvo de la comparación entre prevalencias descrita en éste estudio comparado con los datos enunciados en la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica del año 2012 donde se describió una prevalencia del 4.8% para depresión y 6.8% para ansiedad en adultos de 18-65 años de edad.

Se requieren más estudios para determinar la relación entre variables y trastornos neuropsiquiátricos, como número total de comorbilidades y trastornos neuropsiquiátricos, impacto social, familiar y laboral de la IDCV, cifra total de células B y/o plasmocitos etc.

Debido a la mayor prevalencia general de depresión y ansiedad se requieren recomendaciones encausadas al manejo integral y multidisciplinario de los pacientes con IDCV incluyendo la identificación de trastornos neuropsiquiátricos.

Determinamos la prevalencia de las variables de desenlace.

IMPLICACIONES ÉTICAS.

Con base a la Ley General de Salud, capítulo II, artículos 32 y 33, el presente protocolo de investigación cumple con los requisitos señalados en términos de legislación. La información presente en este proyecto de investigación se recaba de manera confidencial, previa autorización de directivos, consentimiento informado y con fines académicos.

Se realiza de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki, no se realizan pruebas invasivas que pongan en riesgo la salud del paciente.

Riesgo de la investigación: Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que se realizó entrevista para recolección de datos y exploración física neurológica así como la revisión de expedientes, no implicó ningún riesgo para el paciente, se consideró sin riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y Potenciales Beneficios: Los sujetos incluidos, no recibieron ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. La información obtenida se utilizó con fines estadísticos, que permitan posteriormente crear recomendaciones para la vigilancia en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Confidencialidad: Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarían sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

Al momento de la invitación se le explicó, a cada participante, mediante un oficio firmado por el investigador responsable del proyecto y las autoridades institucionales de cada centro participante, el carácter voluntario de su participación, y el carácter estrictamente confidencial que tuvo la información obtenida. Este carácter de confidencialidad se aseguró con la utilización de un lector de tipo óptico para la captura de las respuestas obtenidas en el cuestionario, y para la lectura de un número de identificación existente en la parte interior de éste; toda la información, se manejó con medidas básicas de seguridad, con acceso permitido únicamente a los investigadores responsables del estudio.

Consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar a la Cohorte de los Trabajadores de la Salud, en ésta se especificó puntualmente, que la información por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

RECURSOS FUNANCIEROS Y FACTIBILIDAD.

FINANCIAMIENTO: Esta investigación no necesitó financiamiento por ningún laboratorio, ya que solo se describió la prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas basado en los resultados de recolección de datos, y se realizó la revisión de expedientes clínicos, no se requirieron estudios extras.

FACTIBILIDAD: Fue factible realizar esta investigación, ya que en este hospital se contó con el recurso humano y material, así como se contó con los pacientes del servicio de Inmunología y alergia.

RECURSOS:

- Recurso humano:
 - Una enfermera encargada de la medición de signos vitales y antropometría.
 - Médicos adscritos del servicio de Inmunología quienes se encargaron de la identificación de problemas clínicos durante el seguimiento de estos pacientes.

- Médico residente tesista encargado de la recolección de datos, análisis de resultados.
- Tutor de tesis, médico Internista responsable del diseño de estudio y análisis de resultados.
- Recursos materiales:
 - Se utilizaron expedientes clínicos del Hospital de Especialidades CMN SXXI.
 - Equipo de cómputo y software (2016) para la captura de datos, codificación a la base de datos y el análisis de los resultados.
 - Hojas, lápices y bolígrafos; proporcionados por el alumno del posgrado.
 - Impresora
- Recursos económicos:
 - Con los que contó la unidad hospitalaria.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:

No aplica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad / Mes	Nov. 2018	Dic. 2018	Ene. 2019	Feb. 2019	Mar. 2019	Abr. 2019	May. 2019	Jun. 2019	Jul 2019	Ago. 2019
Identificar el problema a estudiar	X	X								
Búsqueda de la información		X	X							
Elaboración del protocolo		X	X	X	X	X				
Presentación al Comité de Investigación						X	X			
Aprobación del protocolo							X			
Recolección de la información								X		
Análisis de la información								X	X	
Presentación final									X	
Envío para publicación										X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, Bauer S, Babel N, Schweiger B, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(21):2417–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.091>
2. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res* [Internet]. 2015;39(4):389–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2015.02.002>
3. Lourdes LS, Daily KC. Common variable immunodeficiency syndrome in an adult. *Lancet*. 2014;383(9920):926.
4. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016;351(3):239–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jac.2015.07.009>
5. Schroeder HW, Szymanska-Mroczek E. REVIEW Primary antibody deficiencies. *Clin Immunol Princ Pract Fourth Ed* [Internet]. 2012;13(7):421–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3466>
7. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):561–75.
8. Schäffer AA, Salzer U, Hammarström L, Grimbacher B. Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(3):201–12.
9. Bonilla FA. Antibody Deficiency [Internet]. Third Edit. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. Elsevier Inc.; 2016. 71-79.e3 p. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323298759000082>
10. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013;1(6):545–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
11. Hanitsch L, Krüger R, von Bernuth H, Warnatz K, Rösel AL, Hoffmeister B, et al. Classification of common variable immunodeficiencies using flow cytometry and a memory B-cell functionality assay. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;135(1):198-208.e5.
12. Lunardi C, Argentino G, Barbieri A, Puccetti A, Veneri D, Tinazzi E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016;15(9):877–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.011>
13. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* [Internet]. 2009;133(2):198–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
14. Chang C, Gershwin ME, Ma X, Miao Q, Xiao X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(8):858–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006>
15. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–7.

16. Hickie IAN, Lloyd A. Pergamon ARE CYTOKINES ASSOCIATED WITH NEUROPSYCHIATRIC SYNDROMES IN HUMANS ? 1995;17(8).
17. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neurobiology of Disease Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression : Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2010;37(3):519–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.015>
18. Raison CL, Miller AH. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). 2012;18(1):15–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.2>
19. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. 2002;3–8.
20. Aschbacher K, Epel E, Wolkowitz OM, Prather AA, Puterman E, Dhabhar FS. Brain , Behavior , and Immunity Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-inflammatory reactivity and future depressive symptoms. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2012;26(2):346–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.10.010>
21. Slavich GM, Irwin MR. Social Signal Transduction Theory of Depression. 2014;140(3):774–815.
22. Felger JC, Lotrich FE. NEUROSCIENCE FOREFRONT REVIEW INFLAMMATORY CYTOKINES IN DEPRESSION : NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS I. *Neuroscience* [Internet]. 2013;246:199–229. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>
23. Dantzer R, Connor JCO, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. 2008;9(january).
24. Pace TWW, Ph D, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, et al. Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. 2006;1630–3.
25. Watson PJ, Andrews PW. Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression : the social navigation hypothesis. 2002;72:1–14.
26. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression : from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;16(1):22–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.5>
27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Ph D, Nierenberg AA, Stewart JW, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps : 2006;(November):1905–17.
28. Bill F, Foundation MG. Global , regional , and national incidence , prevalence , and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries , 1990 – 2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1990–2013. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
29. Komsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour : mechanisms and implications. 2002;25(3):154–9.

30. Theoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E. Brain “ fog ,” inflammation and obesity : key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. 2015;9(July):1–11.
31. Zhu C Bin, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(13):2510–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.116>
32. Bufalino C, Heggul N, Aguglia E, Pariante CM. Brain , Behavior , and Immunity The role of immune genes in the association between depression and inflammation : A review of recent clinical studies. *BRAIN, Behav Immun* [Internet]. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.009>
33. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Increased Translocator Protein Distribution Volume, A Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes HHS Public Access. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015;72(3):268–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836849/pdf/nihms771357.pdf>
34. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, Duman RS. Nuclear factor- B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(6):2669–74.
35. D’Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral Microglia Recruit Monocytes into the Brain in Response to Tumor Necrosis Factor Signaling during Peripheral Organ Inflammation. *J Neurosci* [Internet]. 2009;29(7):2089–102. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3567-08.2009>
36. Sandiego CM, Gallezot J-D, Pittman B, Nabulsi N, Lim K, Lin S-F, et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2015;112(40):12468–73. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1511003112>
37. Nagy C, Suderman M, Yang J, Szyf M, Mechawar N, Ernst C, et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015;20(3):320–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.21>
38. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: Increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(10):1351–7.
39. Felger J, Li L, Marvar P. Association with Fatigue and CSF Dopamine Concentrations: Association with Fatigue and CSF Dopamine Concentrations. *Brain Behav Immun.* 2013;31:153–60.
40. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new “5-HT” hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to th. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;35(3):702–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.017>

41. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ, et al. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(10):1044–53.
42. Walker AK, Budac DP, Bisulco S, Lee AW, Smith RA, Beenders B, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013;38(9):1609–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.71>

Anexos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre:				Edad:			
Género:		M.		H.			
¿Tienes familiares con diagnóstico de algún problema neurológico o psiquiátrico, incluyendo depresión, ansiedad generalizada, demencia (pérdida de la memoria, disminución de la funcionalidad o dependencia relacionado al problema de la memoria)?							
¿Desde hace cuánto tiempo tiene el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable?.							
¿Cuánto tiempo transcurrió desde el inicio de los síntomas o manifestaciones de la inmunodeficiencia común variable hasta el diagnóstico?.							
En algún momento de la vida, ¿Ha tenido alguna o varias infecciones del sistema nervioso o estructuras relacionadas? incluyendo meningitis, encefalitis, abscesos intracraneales, médula espinal, globo ocular (ojos). En caso de respuesta positiva; ¿Recuerda el diagnóstico preciso?. Antecedente de trauma: En algún momento de la vida se ha visto involucrado en accidentes donde haya sufrido lesión o lesiones de la cara, cráneo, encéfalo. De ser afirmativo ¿Presenta alguna secuela o complicación derivada del TCE?							
¿Presenta alguna secuela o complicación desde aquella infección del sistema nervioso? En caso de respuesta positiva. ¿Cuál o cuáles son?							
Durante el transcurso de su vida, ¿Cuántas veces ha requerido hospitalización para tratar infecciones? Y ¿Cuáles han sido los órganos involucrados por dichas infecciones? ¿Alguna vez ha requerido estar en unidad de cuidados intensivos? De ser afirmativo ¿Cuál fue el motivo? En algún momento de la vida y sin incluir procedimientos quirúrgicos ¿Ha requerido intubación?, en algún momento de la vida, ¿Ha tenido o le han dicho que presentó paro cardíaco, paro respiratorio y requirió maniobras especiales para dicho paro?							
¿Tienes algún diagnóstico de trastornos neurológicos o psiquiátricos? De ser afirmativo ¿Cuáles son los diagnósticos?, ¿Desde cuándo tiene dichos diagnósticos? En caso de ser afirmativo para depresión; ¿Cuántos y cuáles esquemas de tratamiento ha tenido? ¿Tiene seguimiento por los respectivos especialistas?							
¿Tiene alguna complicación no infecciosa relacionada a la inmunodeficiencia común variable? De ser afirmativa; ¿Cuál o cuáles complicaciones?, ¿Desde cuándo tiene dicha o dichas complicaciones?							

¿Actualmente se encuentra tomando algún medicamento fuera de la inmunoglobulina? ¿Cuáles son los tratamientos y medicamentos con especificación de dosis que actualmente toma o se administra? Y desde cuándo

¿Cada cuánto y Cuál es la dosis de inmunoglobulina que recibe? ¿Cuál es la vía de administración? ¿Alguna vez ha presentado efectos adversos o complicaciones relacionados a la aplicación de inmunoglobulina?.

INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK.

En el siguiente apartado hay una lista de síntomas (molestias) comunes (frecuentes) de la ansiedad, lea cada uno atentamente, indique cuánto le han afectado en la última semana incluyendo el día de hoy.

Síntoma o molestia.	En absoluto. Completamente no.	Levemente (poco).	Moderado.	Grave. (Mucho).
Torpe o entumecido.				
Acalorado.				
Con temblor de piernas.				
Incapaz de relajarse.				
Con temor a que ocurra lo peor.				
Mareado o que se le va la cabeza.				
Con latidos (palpitaciones) del corazón fuertes y acelerados.				
Inestable. (Irritable).				
Atemorizado o asustado.				
Nervioso.				
Con sensación de bloqueo.				
Con temblores en las manos.				
Inquieto o inseguro.				
Con miedo a perder el control.				
Con sensación de ahogo.				
Con temor a morir.				
Con miedo.				
Con problemas digestivos.				
Con desvanecimientos.				
Con rubor facial.				
Con sudores fríos o calientes.				

Cada apartado se puntúa del cero al tres, la puntuación total es la sumatoria de todos los apartados, (si en alguna ocasión se eligen dos respuestas se considerará solo la de mayor puntuación) los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual.

Cero: en absoluto, nada de molestia.

Uno: levemente, no me molesta mucho.

Dos: moderadamente, fue muy desagradable pero podía soportarlo.

Tres: gravemente, casi no podía soportarlo.

De cero a veintiuno: ansiedad muy baja.

De veintidós a veinticinco: ansiedad moderada.

Treintaseis o más: ansiedad grave.

Inventario de depresión de Beck.

Instrucciones: a continuación se expresan varias respuestas posibles de 21 apartados, delante de cada frase marque con una equis el que mejor refleje su situación actual.	
1.	<ul style="list-style-type: none">a. No me encuentro triste.b. Me siento triste.c. Estoy triste todo el tiempo y no puedo salir de mi tristeza.d. Estoy tan triste e infeliz que no puedo soportarlo.
2.	<ul style="list-style-type: none">a. No estoy particularmente desanimado (a) acerca del futuro.b. Me siento desanimado acerca del futuro.c. Siento que no puedo esperar nada bueno del futuro.d. Siento que no hay esperanzas para el futuro y que las cosas no pueden mejorar.
3.	<ul style="list-style-type: none">a. No me siento como un fracasado (a).b. Siento que he fracasado más que la mayoría.c. Cuando pienso en el pasado solo veo un fracaso tras otro.d. Siento que soy un fracaso total como persona.
4.	<ul style="list-style-type: none">a. Las cosas me satisfacen como antes.b. No disfruto de las cosas de la misma manera que solía.c. No obtengo verdadera satisfacción en nada.d. Me siento insatisfecho o aburrido con todo.
5.	<ul style="list-style-type: none">a. No me siento particularmente culpable.b. Me siento culpable una buena parte del tiempo.c. Me siento culpable la mayor parte del tiempo.d. Me siento culpable todo el tiempo.
6.	<ul style="list-style-type: none">a. No siento que estoy siendo castigado(a).b. Siento que puedo ser castigado(a).

	<ul style="list-style-type: none"> c. Espero ser castigado(a). d. Siento que estoy siendo castigado(a).
7.	<ul style="list-style-type: none"> a. No me siento decepcionado(a) o desilusionado(a) de mi mismo(a). b. Me siento decepcionado(a) o desilusionado(a) de mi mismo(a). c. Siento aversión hacia mi mismo(a). d. Me odio a mi mismo(a).
8.	<ul style="list-style-type: none"> a. No siento que yo sea peor que nadie. b. Me critico a mi mismo(a) por mis debilidades y errores. c. Me culpo continuamente por mis faltas. d. Me culpo por todo lo que pasa.
9.	<ul style="list-style-type: none"> a. No tengo ningún pensamiento acerca de matarme. b. Tengo pensamientos acerca de matarme pero no lo llevaría a cabo. c. Me gustaría matarme. d. Me mataría si tuviera la oportunidad.
10.	<ul style="list-style-type: none"> a. No lloro más que antes. b. Ahora lloro más que antes. c. Ahora lloro todo el tiempo. d. Antes podía llorar pero ahora quiero llorar y no puedo.
11.	<ul style="list-style-type: none"> a. No estoy más irritado(a) ahora de lo que suelo estar. b. Me molesto o irrito más fácilmente de lo que solía. c. Ahora me siento irritado todo el tiempo. d. Ahora no me irrito por las cosas que normalmente me solían irritar.
12.	<ul style="list-style-type: none"> a. No he perdido el interés en otras personas. b. Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía habitualmente. c. He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas. d. He perdido todo el interés en otras personas.
13.	<ul style="list-style-type: none"> a. Tomo decisiones tan bien como antes. b. Pospongo tomar decisiones más de lo que solía. c. Tengo más dificultades en tomar decisiones que antes. d. Ya ni puedo tomar ninguna decisión.
14.	<ul style="list-style-type: none"> a. No creo tener peor aspecto que antes. b. Me preocupa que estoy luciendo viejo(a) o poco atractivo(a). c. Siento que he sufrido cambios permanentes en mi apariencia que me hacen lucir poco atractivo(a). d. Siento que luzco muy poco atractivo(a) y feo(a).
15.	<ul style="list-style-type: none"> a. Trabajo igual que antes. b. Me cuesta más esfuerzo de lo habitual comenzar a hacer algo. c. Tengo que obligarme a mi mismo(a) a hacer las cosas. d. Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea.

16.	<ul style="list-style-type: none"> a. Duermo tan bien como siempre. b. No duermo tan bien como antes. c. Me despierto 1-2 horas antes de lo habitual y me cuesta volver a dormir. d. Me despierto varias horas antes de lo habitual y ya no duermo más.
17.	<ul style="list-style-type: none"> a. No me siento cansado(a). b. Me canso más que antes. c. Me canso en cuanto hago cualquier cosa. d. Estoy demasiado cansado(a) para hacer nada.
18.	<ul style="list-style-type: none"> a. Mi apetito no ha disminuido. b. No tengo tan bien apetito como antes. c. Ahora tengo mucho menos apetito. d. He perdido completamente el apetito.
19.	<ul style="list-style-type: none"> a. No he perdido peso últimamente. b. He perdido más de 2Kg. c. He perdido más de 4Kg. d. He perdido más de 7 Kg. <p>Estoy tratando intencionalmente de perder peso comiendo menos: Sí ____; No ____</p>
20.	<ul style="list-style-type: none"> a. No estoy preocupado por mi salud. b. Me preocupan los problemas físicos como dolores, malestar de estómago, catarros, diarreas, etc. c. Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otra cosa. d. Estoy tan preocupado por las enfermedades que me resulta imposible pensar en otra cosa.
21.	<ul style="list-style-type: none"> a. Mi interés por el sexo no ha variado. b. La relación sexual me atrae menos que antes. c. Estoy mucho menos interesado en el sexo que antes. d. He perdido totalmente el interés sexual.

Se compone de 21 preguntas, indicativos de síntomas como tristeza, llanto, pérdida del placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de trastornos depresivos recogidos en el DSM IV, cada pregunta se responde en una escala de cuatro puntos, de cero a tres, si una persona marca varias respuestas se tomará la respuesta de mayor valor. Por puntuación se interpreta: de cero a nueve normal, de diez a trece distimia, de trece a diecinueve depresión leve, de veinte a veintinueve depresión moderada, más de veintinueve depresión grave o mayor.

Las normas de calificación para la población mexicana son:

Nivel de depresión mínimo: de cero a nueve.

Nivel de depresión leve: de diez a dieciséis.

Nivel de depresión moderado: de diecisiete a veintinueve.

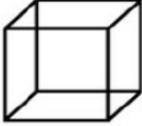
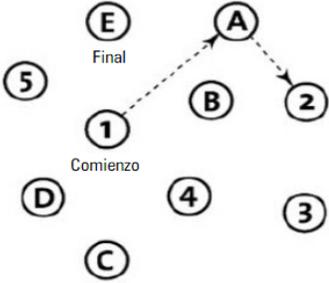
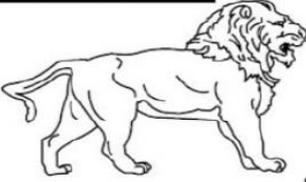
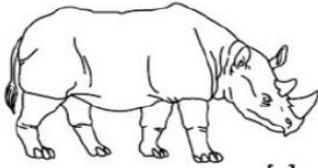
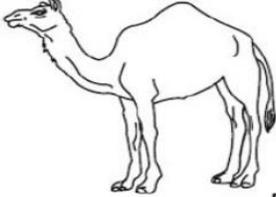
Nivel de depresión grave: de treinta a sesentaitrés.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN COGNITIVA DE MONTREAL.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOSPACIAL / EJECUTIVA								Copiar el cubo	Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos				
		[]		[]				[]	[]	[]	___/5				
IDENTIFICACIÓN										___/3					
MEMORIA		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos						
		1er intento													
		2º intento													
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2							___/2						
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					___/1								
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.							___/3								
LENGUAJE		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []							___/2						
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)							___/1								
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla							___/2						
RECUERDO DIFERIDO		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente						
		[]													
Optativo		Pista de categoría													
		Pista elección múltiple													
ORIENTACIÓN		[]	Día del mes (fecha)	[]	Mes	[]	Año	[]	Día de la semana	[]	Lugar	[]	Localidad	___/6	
														Normal ≥ 26 / 30	
														TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	

Recolección de datos obtenidos de la exploración física:

Nervios del cráneo.		
Olfatorio.		
Óptico.		
Motor ocular interno.		
Patético.		
Motor ocular externo.		
Vestíbulo coclear.		
Glosofaríngeo. Vago.		
Espinal.		
Hipogloso.		
Extremidades.		
Tono.		
Trofismo.		
Fuerza.		
Reflejos de estiramiento muscular. Bicipital, estiloradial, patelar, aquileo.		
Sensibilidad. Superficial y profunda.		
Cerebelo, marcha y metría.		

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

“Prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica (trastorno neurocognitivo leve, depresión, ansiedad generalizada y hallazgos en la exploración neurológica) en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.”

Lugar y fecha:

México Distrito Federal, delegación Cuauhtémoc, número 330, colonia Doctores, entre eje 2 Poniente, Avenida eje 3 sur Dr. Morones Prieto, Dr Jiménez y Dr. Márquez.

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Lo invitamos a participar en un estudio de Investigación llamado “Prevalencia de morbilidad neuropsiquiátrica (trastorno neurocognitivo leve, depresión, ansiedad generalizada y hallazgos en la exploración neurológica) en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.” con el objetivo de describir la prevalencia de pacientes que presentan alguna alteración neuropsiquiátrica durante el transcurso de su evolución. Se realiza principalmente con fines epidemiológicos, y se busca que con la información obtenida se puedan realizar estrategias de detección y referencia oportuna en caso de identificarse algún trastorno neuropsiquiátrico durante su seguimiento.

Procedimientos:

Su participación consiste en dar autorización para revisar su expediente, del expediente clínico se obtendrán los siguientes datos: nombre, edad, género, comorbilidades, antecedentes familiares, duración del tratamiento actual, dosis y vía de administración de la inmunoglobulina, tiempo del diagnóstico de IDCV, antecedente de neuroinfecciones, trauma craneoencefálico, estado gravemente enfermo, estado de paro cardiorrespiratorio, diagnósticos neuropsiquiátricos previos, cantidad y grupos de medicamentos vigentes no se realiza ninguna prueba invasiva.

Posibles riesgos y molestias:

Su participación en este estudio no le confiere ningún riesgo para su salud, ya que no se realizará ninguna intervención en el manejo, no incluye ninguna maniobra ni procedimiento invasivo, no retrasará el

	<p>tiempo de espera de la consulta programada, ya que la obtención de datos se puede realizar durante la administración de la inmunoglobulina, el resto de los datos a utilizar se encuentran registrados en su expediente clínico, por lo cual no genera ninguna molestia de carácter físico.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Su participación en este estudio ayudará a identificar a los pacientes que han cursado o cursan con algún trastorno neuropsiquiátrico, y así con la información poder tener un mejor control epidemiológico y crear recomendaciones de vigilancia para un monitoreo estrecho en este grupo de pacientes.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Al finalizar el estudio se establece el compromiso de proporcionar la información actualizada sobre tratamientos alternativos actuales o que surjan durante la investigación, que puedan ocasionarle mayor beneficio en su patología.</p>
Participación o retiro:	<p>Durante la realización del protocolo se responderán y aclararán sus dudas. Usted se podrá retirar del estudio en cuanto lo solicite, sin afectar su atención médica en la Unidad.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>La información obtenida a través de su expediente será con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información, se tiene como compromiso no identificar su nombre en presentaciones o publicaciones que se puedan derivar de este estudio.</p>
En caso de colección de material biológico (No aplica):	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	<p>Durante este estudio continuará con el tratamiento habitual sin cambios.</p>
Beneficios al término del estudio:	<p>Su participación en este estudio le confiere como beneficio; Complementación diagnóstica y recibir referencia a neurología o psiquiatría de identificarse algún trastorno neuropsiquiátrico</p>
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<p>Dr. Juan Carlos Anda Garay Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 55 35 22 23 20 Teléfono jefatura: 56 27 69 09 Correo electrónico: estumed@hotmail.com juan.andag@imss.gob.mx</p>
Colaboradores:	<p>Dr. David Fernández Villanueva. Residente de 4o. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544 Teléfono celular. 55 45 37 46 61. Correo electrónico: davidfevimdi@gmail.com.</p>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Dra. David Fernández Villanueva. Matrícula:
98389639.

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

