

REVISTA CHILENA DE NEURO-PSIQUIATRÍA



Research Articles

Clinical Severity In Bipolar Disorder And Borderline Personality Disorder And Its Comorbidity.

Cultural adaptation and validation of SATAQ-4 “*Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4*” for Peruvian Population.

Review Articles

Voices that are not: the problems of the pseudo-hallucination Concept.

Cortical circuits, functional connectivity and cognitive processes in the comorbid disorder; obsessive compulsive and major depressive.

Correlation between neurological findings and neuropsychiatric symptoms in Behavioral variant Frontotemporal Dementia: Systematic Review.

Tissue Engineering For Nervous Regeneration: A Review.

Clinical Cases

Olanzapine-induced eosinophilia: A case report.

Cotard’s Syndrome And Catatonia: A Case Report

About a case of Frontotemporal Dementia behavioral variant, with amnesic symptoms and Alzheimer type cerebral images: report of a case.

Artículos de Investigación

Severidad Clínica En Trastorno Bipolar, Trastorno Límite De La Personalidad Y Su Comorbilidad.

Adaptación cultural y validación del SATAQ-4 “*Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4*” para población peruana.

Artículos de Revisión

Voces que No lo Son: Los Problemas del Concepto Pseudoalucinación.

Circuitos corticales, su conectividad funcional y procesos cognitivos en el trastorno comórbido; obsesivo compulsivo y depresivo mayor.

Correlato entre hallazgos neurológicos y sintomatología neuropsiquiátrica en la Demencia Frontotemporal de variante conductual: Revisión sistemática.

Ingeniería Tisular Para Regeneración Nerviosa: Una Revisión.

Casos Clínicos

Eosinofilia inducida por Olanzapina: A propósito de un caso.

Síndrome De Cotard Y Catatonía: Reporte De Un Caso.

A Propósito De Un Caso De Demencia Frontotemporal – Variante Conductual, Con Síntomas Amnésicos E Imágenes Cerebrales Tipo Alzheimer.

 **REVISTA CHILENA
DE NEURO-PSIQUIATRÍA**

Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Neurología,
Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Indexada en LILACS y Scielo
www.sonepsyn.cl

AÑO 74, VOL 58, N° 1, ENERO - MARZO 2020



“Eros y Psique”
Carl Hassenpflug, 1853
Palacio de Sanssouci,
Postdam, Alemania
Autor: Dr. Luis Risco N.

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía

Fundada en 1932

Presidentes

1946-1948	Hugo Lea-Plaza	1974-1976	Guido Solari	1996-1997	César Ojeda
1950	Guillermo Brinck	1977-1978	Sergio Ferrer	1998-1999	Fernando Díaz
1954-1955	Octavio Peralta	1979	Jorge Grismali	2000-2001	Andrés Heerlein
1957	Héctor Valladares	1980-1981	Guido Solari	2002-2003	Fredy Holzer
1958	José Horwitz	1982-1983	Jorge Méndez	2003-2005	Enrique Jadresic
1962-1963	Ricardo Olea	1984-1985	Fernando Vergara	2005-2007	Renato Verdugo
1964	Rodolfo Núñez	1986-1987	Max Letelier	2007-2009	Juan Maass
1965-1966	Armando Roa	1988-1989	Selim Concha	2009-2011	David Rojas P.
1967-1968	Jorge González	1990-1991	Jaime Lavados	2011-2013	Fernando Ivanovic-Zivic
1969-1970	Aníbal Varela	1992-1993	Fernando Lolos	2013-2015	José Luis Castillo
1971-1972	Mario Poblete	1994-1995	Jorge Méndez	2015-2017	Luis Risco Neira
1973	Mario Sepúlveda			2017-	Lientur Taha

Editores de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría

1947-1949	Isaac Horwitz	1967-1980	Rafael Parada	2003-2005	Jorge Nogales-Gaete
1954	Isaac Horwitz	1981-1993	Otto Dörr	2006-2007	Rodrigo Salinas
1955	Gustavo Mujica	1994-1995	César Ojeda	2008-2013	Luis Cartier
1957-1958	Gustavo Mujica	1996-1997	Fredy Holzer	2013-2017	Patricio Fuentes
1962-1964	Jacobo Pasmanik	1998-2002	Hernán Silva	2018-	Luis Risco N.
1965-1966	Alfredo Jelic				

Maestros de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía

Maestros de la Psiquiatría Chilena

1991	Juan Marconi
1994	Armando Roa
1997	Mario Sepúlveda
1999	Fernando Oyarzún
2001	Otto Dörr
2003	Rafael Parada
2005	Mario Gomberoff
2007	Gustavo Figueroa
2009	Pedro Rioseco
2011	Hernán Silva
2013	Ramón Florenzano
2015	Flora de la Barra
2017	Alejandro Gómez

Maestro de la Neurooftalmología Chilena

1993	Abraham Schweitzer
------	--------------------

Maestros de la Neurocirugía Chilena

1992	Héctor Valladares
2000	Jorge Méndez
2004	Renato Chiorino
2008	Selim Concha
2012	Arturo Zuleta
2016	Alfredo Yáñez L.

Maestros de la Neurología Chilena

1990	Jorge González
1995	Jaime Court
1998	Camilo Arriagada
2002	Fernando Novoa
2006	Fernando Vergara
2010	Luis Cartier
2014	Andrés Stuardo
2018	Jorge Tapia Illanes

Directorio de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía

Período noviembre 2017 - 2019

Presidente	Lientur Taha M.
Secretaria General	María Alejandra Armijo B.
Tesorerera	María Soledad Gallegos E.
Presidente Anterior	Luis Risco N.

Comisión de Neurología y Neurocirugía

Secretario Ejecutivo
David Sáez M.

Directores

Gabriel Cea M.
Rodrigo Segura R.
Rómulo Melo M.

Comisión de Psiquiatría

Secretario Ejecutivo
Jaime Retamal G.

Directores

María Isabel Diez D.
Cynthia Zavala G.
Luis Risco N.

Coordinadores Grupos de Trabajo

GDT de Ética : Rodrigo Salinas
GDT de Parkinson y Trastornos del Movimiento : Roque Villagra
GDT de Psicoterapia : Patricio Olivos
GDT de Cefalea : María Loreto Cid
GDT de Neurología Cognitiva y Demencias : Paulina Arriagada
GDT de Adicciones : Mario Hitschfeld
GDT de Medicina Psicosomática : Armando Nader
GDT de Psiquiatría Forense : Rodrigo Dresdner
GDT de Salud Mental de la Mujer : Rosa Behar
GDT de Neuromuscular : José Gabriel Cea
GDT de Neurooncología : Mariana Sinning
GDT de Enfermedades del Ánimo : Pablo Salinas
GDT de Neuroinfectología : Carlos Silva
GDT de Suicidología : Tomás Baader
GDT de Psiquiatría Comunitaria y Social : Rafael Sepúlveda
GDT de Neurología Hospitalaria : Rodrigo Guerrero
GDT de Epilepsia : Reinaldo Uribe
GDT de Esquizofrenia : Pablo Gaspar
GDT de Trastornos del Sueño : Evelyn Benavides
Coordinador Regional : Fernando Molt
GDT de Neurogenética y Genómica Psiquiátrica : M. Leonor Bustamante

Representantes ante Sociedades Internacionales

Asociación Mundial de Psiquiatría : Luis Risco N.
Asociación Psiquiátrica de América Latina : Rodrigo Chamorro O.
Federación Mundial de Neurología : Renato Verdugo L.
WFN - Comisión de Finanzas : Sergio Castillo C.
WFN - Comité Permanente de Congreso : Renato Verdugo L.
WFN - Investigaciones : Mario Rivera K.
WFN - Conocimiento y Representación : Violeta Díaz T.

Directores Adjuntos

Director de Medios y Publicaciones
Juan Maass V.

Directores de Comité Editorial
Mariana Sinning O.
Luis Risco N.

Directorio de la Academia

Director
Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Secretario
Patricio Tagle M.

Miembros
Walter Feuerhake M.
Ramón Florenzano U.
Jaime Godoy F.
Melchor Lemp M.
Hernán Silva I.

Tribunal de Honor

Director
Marcelo Trucco B.

Miembros
Enrique Jadresic M.
Andrés Stuardo L.
Patricio Tagle M.

Comisión Revisora de Cuentas

Arnold Hoppe W.
Rómulo Melo M.
Alejandro Martínez O.

Información general

Origen y gestión.- La Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría fue creada en 1947 y pertenece a la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile (SONEPSYN), de la cual es su órgano oficial de expresión científica. La gestión financiera de la Revista la realiza el directorio de SONEPSYN. La gestión editorial está delegada a un editor y comité editorial, quienes cuentan con plena libertad e independencia en este ámbito.

Propósito y contenido.- La Revista tiene como misión publicar artículos originales e inéditos que cubren aspectos básicos y clínicos de las tres especialidades: Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Se considera además la relación de estas especialidades con la ética, educación médica, relación médico paciente, gestión asistencial, salud pública, epidemiología, ejercicio profesional y sociología médica. Las modalidades de presentación del material son: artículos de investigación, experiencias clínicas, artículos de revisión, estudios de casos clínicos, comentarios sobre nuevas investigaciones o publicaciones, análisis de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos a la luz de la medicina basada en la evidencia, cartas, investigaciones históricas y reseñas bibliográficas.

Audiencia.- Médicos especialistas, otros médicos, profesionales de la salud, investigadores, académicos y estudiantes que requieran información sobre las materias contenidas.

Modalidad editorial.- Publicación trimestral de trabajos revisados por pares expertos (*peer review*), que cumplan con las instrucciones a los autores, señaladas al final de cada volumen.

Resúmenes e Indexación.- La Revista está indexada en EMBASE/Excerpta Médica Latinoamericana, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, <http://www.bireme.org/abd/E/ehomepage.htm>), ScIELO (*Scientific Electronic Library Online*, <http://www.scielo.cl/scielo.php>), Latindex (Sistema regional de información en línea para revistas científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, <http://www.latindex.unam.mx/>) y en la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases), siicsalud (<http://www.siicsalud.com/>).

Forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español.

Acceso libre a artículos completos online.- (*Open and free access journal*). Disponible en:

- 1.- http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_serial&pid=0717-9227&lng=es&nrm=iso
- 2.- www.sonepsyn.cl

Abreviatura.- Rev Chil Neuro-Psiquiat

Toda correspondencia editorial debe dirigirse a: Dr. Luis Risco, Editor de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, Carlos Silva V. 1300, Depto. 22, Providencia, Santiago de Chile. Fono: 2232 9347. E-mail: directorio@sonepsyn.cl - Página Web: www.sonepsyn.cl - Publicación Trimestral.

Fundada en 1947

Editor

Luis Risco N.
Hospital Clínico Universidad de Chile
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental

Editores Asociados

Neurología (N)

Renato Verdugo L.
Director Neurología Facultad de Medicina
Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

Psiquiatría (P)

Paul Vöhringer C.
Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile

Neurocirugía (NC)

David Rojas Z.
Instituto de Neurocirugía

Artículos de Investigación / Research Articles

Severidad Clínica En Trastorno Bipolar, Trastorno Límite De La Personalidad Y Su Comorbilidad.

Clinical Severity In Bipolar Disorder And Borderline Personality Disorder And Its Comorbidity.

Glauco Valdivieso-Jiménez.....2

Adaptación cultural y validación del SATAQ-4 “Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4” para población peruana.

Cultural adaptation and validation of SATAQ-4 “Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4” for Peruvian population

Carolina Zevallos-Delzo, Jorge L. Maguiña, Manuel Catacora, Percy Mayta-Tristán..... 15

Artículos de Revisión / Review Articles

Voces que No lo Son: Los Problemas del Concepto Pseudoalucinación

Voices that are not: The Problems of the Pseudo-hallucination Concept.,

Alvaro Cavieres Fernández, Pablo López-Silva.....28

Circuitos corticales, su conectividad funcional y procesos cognitivos en el trastorno comórbido; obsesivo compulsivo y depresivo mayor

Cortical circuits, functional connectivity and cognitive processes in the comorbid disorder; obsessive compulsive and major depressive

Lina Minotta-Valencia ; Carlos Minotta-Valencia.....39

Correlato entre hallazgos neurológicos y sintomatología neuropsiquiátrica en la Demencia Frontotemporal de variante conductual: Revisión sistemática

Correlation between neurological findings and neuropsychiatric symptoms in Behavioral variant Frontotemporal Dementia: Systematic Review.

Consuelo Sepúlveda-Ibarra.....49

Ingeniería Tisular Para Regeneración Nerviosa: Una Revisión

Tissue Engineering For Nervous Regeneration: A Review

Verónica Guardo-Gómez, María Alexandra Fajardo-Perdomo, Ana L. Muñoz, Lina A. Gómez,.....59

Casos Clínicos / Clinical Cases

Eosinofilia inducida por Olanzapina: A propósito de un caso.

Olanzapine-induced eosinophilia: A case report.

Javiera Domazos M., Tomás Serón D., Felipe Echeverría P......70

Síndrome De Cotard Y Catatonía: Reporte De Un Caso.

Cotard’s Syndrome And Catatonia: A Case Report.

Sergio Vergara R., Pamela Díaz C......75

A Propósito De Un Caso De Demencia Frontotemporal – Variante Conductual, Con Síntomas Amnésicos E Imágenes Cerebrales Tipo Alzheimer.

About a case of Frontotemporal Dementia - behavioral variant, with amnesic symptoms and Alzheimer type cerebral images: report of a case.

Nilton Custodio, Rosa Montesinos, Gustavo Hernández-Córdova, Lizardo Cruzado.....83

Severidad Clínica En Trastorno Bipolar, Trastorno Límite De La Personalidad Y Su Comorbilidad

Clinical Severity In Bipolar Disorder And Borderline Personality Disorder And Its Comorbidity

Glauco Valdivieso-Jiménez¹

Introduction: Bipolar disorder and borderline personality disorder are diagnoses that have a wide variety of symptoms, however, it is described that the comorbidity of both intensifies the clinical severity as the appearance of a greater number of suicide attempts or self-harm. The objective of the study was to determine and compare the sociodemographic characteristics, clinical severity and symptoms in patients within these 3 groups. **Method:** The type of study was descriptive and qualitative, observational and transversal design. A sample of 92 clinical records of patients treated at the National Hospital Víctor Larco Herrera during the periods of January 2010 to May 2018 was used. Sociodemographic variables (age, sex, marital status, religion, level of education and occupation) and clinical severity (number of hospitalizations, suicide attempts, refusal of medication, response to treatment, substance abuse, current hospitalization and severity symptoms) using a data collection form. **Results:** The sociodemographic variables with statistical significance and higher frequency were female sex ($p = 0.049$), single marital status ($p=0.003$), catholic religion ($p = 0.009$), as well as the variables of clinical severity with statistical significance were the number of hospitalizations ($p = 0.015$), psychotic symptoms ($p = 0.009$), irritability ($p = 0.038$), impairment ($p = 0.000$) and number of symptoms of severity ($p = 0.030$) in TB, BPD and their comorbidity. **Conclusions:** The clinical severity is associated with the number of hospitalizations, the presence of psychotic symptoms, irritability, dysfunctionality and the number of severe symptoms in patients with only TB diagnosis, BPD and their comorbidity.

Keywords: bipolar disorder; borderline personality disorder; comorbidity, severity (source: MeSH)

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 2-15

Aceptado: 19/03/2019

Recibido: 27/12/2018

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

1 Médico Psiquiatra, Psicoterapeuta, Centro para la Investigación, Docencia y Atención Integral en Salud Mental (CENTIDOS), Programa de Tratamiento para Trastorno Límite de la Personalidad- Lima – Perú.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una patología caracterizada por inestabilidad del ánimo en la que coexisten períodos de exaltación y de depresión de diversa intensidad, y que tradicionalmente se agrupaban bajo el epígrafe de «psicosis maníaco-depresiva». Han aparecido diversas teorías en relación a la nosología del mismo, llegando a determinarse que se trata de un espectro anímico (o bipolar) con una fuerte susceptibilidad biológica y que se manifiesta con determinadas presentaciones clínicas en su evolución dimensional.⁽¹⁻³⁾ La prevalencia radica entre un 0.2 y un 1.2% de la población general; se ha venido afirmando que por término medio la prevalencia vital esta en torno al 1% de la población general y que la prevalencia de 6 meses es de aproximadamente el 0.5% de la población. La edad de comienzo estaría alrededor de los 20-25 años, y en un 25% de los casos se diagnostica antes de los 17.⁽⁴⁻⁶⁾

El trastorno límite de la personalidad (TLP) posiblemente es la perturbación psiquiátrica más temible, porque da lugar a sintomatología alternante como histriónica, obsesiva, antisocial y psicótica, a una velocidad que hace inoperantes los tratamientos. Se cree que está presente en aproximadamente 1 a 2% de la población y es dos veces más común en mujeres que en hombres. Son jóvenes menores de 20 años, en su mayoría mujeres, que a veces presentan comportamientos absurdos de tipo antisocial o psicótico, o mecanismos histriónicos muy llamativos, o estados disfóricos incomprensibles, o rigideces de pensamiento de apariencia obsesiva, o intentos de suicidio. No toleran la soledad, son hipersensibles al rechazo y carecen de recursos personales para vivir consigo mismos sin angustia.⁽⁷⁻⁹⁾

La comorbilidad entre TB y TLP es una condición que amenaza la vida. Ambos trastornos están asociados con tasas elevadas de suicidio, conductas autolesivas y otros

rasgos de severidad como mayor estancia hospitalaria, menor respuesta a tratamiento, mayores tasas de abandono y uso mayor de medicamentos.⁽¹⁰⁻¹⁸⁾ Aproximadamente el 20% de los pacientes con diagnóstico de TB o TLP se diagnostican con la otra. La prevalencia de TB en los sujetos con TLP varía de 5,1 a 78,9%, siendo mucho mayores en cuanto al TB-I que el TB-II.⁽¹⁹⁻²³⁾

Estudios como el de Apfelbaum et al. (2013) hallaron que los pacientes con comorbilidad TB y TP tipo B presentaron una aparición más temprana y mayor severidad en síntomas, intentos de suicidio, internaciones y autolesiones a comparación de la comorbilidad de TB y Depresión mayor.⁽²⁴⁾ Así también, Gunderson et al. (2006) obtuvieron que los pacientes con TLP tenían una elevada co-ocurrencia significativa de TB siendo un 19.4% a comparación de otros TP y que esto no parece afectar el curso subsecuente del TLP, concluyendo que hay una asociación moderada que llega a involucrar un riesgoso curso clínico.⁽²⁵⁾

El objetivo del presente estudio fue determinar y comparar las características socio-demográficas, de severidad clínica y síntomas de gravedad en pacientes con TB, TLP y su comorbilidad.

Debido a que los trastornos del ánimo dentro de la salud mental, en especial, de psiquiatría son un campo de alta prevalencia poco estudiado y comprendido, es de nuestro interés el contribuir al estudio de factores que nos lleven a prevenir y a estimar la severidad clínica que será de suma importancia durante la evolución y tratamiento de la enfermedad en diagnósticos que por mucho tiempo tienden a confundirse en la práctica clínica y cuya co-ocurrencia podría empeorar su curso.

Materiales Y Métodos

El tipo de estudio fue descriptivo y su diseño fue cualitativo, observacional y de corte transversal. Se empleó una muestra de

92 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera de Lima – Perú, dentro de los periodos de enero 2010 hasta mayo 2018. En las historias clínicas se identificaron las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, religión, grado de instrucción y ocupación) y de severidad clínica (número de hospitalizaciones, intentos suicidas, rechazo a medicación, respuesta al tratamiento, abuso de sustancias, hospitalización actual y síntomas de gravedad) recogidas en una ficha de recolección de datos elaborada por el autor. Los criterios de inclusión fueron: pacientes que hayan sido diagnosticados de trastorno bipolar, trastorno Límite de personalidad y la comorbilidad de ambos en los servicios de Emergencia, Consulta Externa y Hospitalización de Psiquiatría de Agudos, que tengan entre 15 a 65 años de edad y que el diagnóstico haya sido registrado como mínimo 02 veces seguida en la historia clínica incluyendo la última consulta, según criterios del CIE10. Se excluyeron aquellas historias clínicas de pacientes con patología médica o neurológica grave, aquellas con comorbilidad psiquiátrica distinta a las mencionadas y con letra ilegible o información incompleta. Inicialmente se presentó el anteproyecto a la Oficina de Docencia e Investigación y solicitó autorización a la Dirección General de la institución para su aprobación. Previa a la ejecución, se realizó una prueba piloto con la finalidad de añadir observaciones, mejorar el instrumento y verificar la viabilidad en el análisis estadístico. El procesamiento de datos se realizó en el software SPSS 24.0, utilizando la prueba estadística chi cuadrado para variables categóricas y pruebas de frecuencia.

Resultados

Se estudiaron los hallazgos en 3 grupos, uno de trastorno bipolar (n=57), otro de trastorno límite de personalidad (n=14) y de la comorbilidad entre ambos (n=21).

En relación a los datos sociodemográficos, el sexo femenino predominó en todos los grupos, con 63,5% para la fase maniaca, 66,7% depresiva, 92,9% para TLP y 90,5% la comorbilidad. Para edad, el rango de 20-39 años fue más frecuente con 57,7% para fase maniaca, 71,4% TLP y 52,4% comorbilidad. En estado civil, el ser soltero fue más frecuente con 69,2% en fase maniaca, 66,7% depresiva, 92,9% TLP y 52,4% comorbilidad. La religión católica también predominó en los grupos con 73,1% fase maniaca, 66,7% depresiva, 57,1% TLP y 66,7% comorbilidad. El grado de instrucción superior fue mayor en 53,8% de maniacos y 66,7% fase depresiva, además de grado secundaria que lo fue en 35,7% de TLP y 52,4% en comorbilidad. Para la ocupación, fueron desempleados en 63,5% en fase maniaca, 35,7% estudiantes con TLP y 57,1% con empleo con comorbilidad. De estas subvariables, el sexo resultó ser más significativo ($p=0,049$). (Tabla N°1)

Para las variables de severidad clínica, el número de hospitalizaciones fue predominante en 46,2% para 2 ó más en fase maniaca. Esta variable fue significativa ($p=0,015$) en los 3 grupos a pesar de no ser frecuente en todos. Los intentos suicidas no fueron predominantes en ningún grupo. El rechazo a la medicación estuvo presente en su mayoría para el 51,9% en fase maniaca, 57,1% en TLP y 52,4% en comorbilidad. La respuesta al tratamiento a su vez fue más frecuente en todos los grupos. El abuso de sustancias tuvo su mayoría en pacientes con TLP en 57,1%. La hospitalización actual menor a 45 días a su vez fue determinante en un 69,2% en pacientes bipolares con fase maniaca. (Tabla N°2)

En cuanto a los síntomas de gravedad, la agitación psicomotriz fue mayor en el 59,6% de pacientes maniacos, el insomnio a su vez fue mayor en el 75% de estos pacientes, 66,7% en fase depresiva y 57,1 de comorbilidad; la ansiedad fue frecuente en

Tabla N°1. Datos sociodemográficos de pacientes con diagnóstico único y comorbilidad TB y TLP

Datos Sociodemográficos		Dx Único										Comorbilidad		p	
		Trastorno bipolar (CIE-10)										TB+TLP (CIE-10)			X2
		Maniaco (N=52)		Depresivo (N=3)		Mixto (N=2)		TLP (CIE-10) (N=14)		TB+TLP (CIE-10) (N=21)					
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Sexo	Masculino	19	36,5	1	33,3	0	0	1	7,1	2	9,5	9,534	0,049*		
	Femenino	33	63,5	2	66,7	2	100	13	92,9	19	90,5				
Edad	0-19	1	1,9	0	0	0	0	3	21,4	1	4,8	15,808	0,200		
	20-39	30	57,7	1	33,3	1	50	10	71,4	11	52,4				
	40-59	13	25	1	33,3	0	0	1	7,1	5	23,8				
	60 a más	8	15,4	1	33,3	1	50	0	0	4	19				
Estado civil	Soltero	36	69,2	2	66,7	0	0	13	92,9	11	52,4	35,782	0,003*		
	Casado	6	11,5	0	0	1	50	0	0	4	19				
	Conviviente	5	9,6	0	0	0	0	0	0	3	14,3				
	Divorciado	5	9,6	0	0	0	0	1	7,1	2	9,5				

	Viudo	0	0	1	33,3	1	50	0	0	1	4,8	
Religión	Católico	38	73,1	2	66,7	0	0	8	57,1	14	66,7	26,459
	Evangélico	1	1,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,009*
	Otros (Testigos de Jehová)	12	23,1	1	33,3	1	50	6	42,9	7	33,3	
	No consigna	1	1,9	0	0	1	50	0	0	0	0	
Grado de instrucción	Analfabeto										0	12,304
	Primaria	4	7,7	1	33,3	0	0	1	7,1	0	47,6	
	Secundaria	20	38,5	0	0	1	50	5	35,7	10	52,4	
	Superior	28	53,8	2	66,7	1	50	7	50	11	0	
	No consigna	0	0	0	0	0	0	1	7,1	0	14,3	
Ocupación	Empleado	11	21,2	1	33,3	0	0,	3	21,4	3	57,1	22,530
	Desempleado	33	63,5	1	33,3	2	100	4	28,6	12	9,5	
	Estudiante	3	5,8	0	0	0	0	5	35,7	2	19	
	Hogar	5	9,6	1	33,3	0	0	1	7,1	4	0	
	Pensionado	0	0	0	0	0	0	1	7,1	0	9,5	

*p<0,05, significancia estadística.

Tabla N°2. Comparación de datos de severidad clínica de pacientes con diagnóstico único y comorbilidad TB y TLP.

Severidad clínica	Dx Único										Comorbilidad			p	
	Trastorno bipolar (CIE-10)										TB+TLP (CIE-10)				X2
	Maniaco (N=52)			Depresivo (N=3)			Mixto (N=2)			TLP (CIE-10) (N=14)					
	n	%		n	%		n	%		n	%		n		
Número de hospitalizaciones	Ninguna	9	17,3	2	66,7	1	50	10	71,4	7	33,3	19,020	0,015		
	Una	19	36,5	0	0	0	0	3	21,4	7	33,3				
	2 o más	24	46,2	1	33,3	1	50	1	7,1	7	33,3				
Intentos suicidas previos	Ninguno	35	67,3	2	66,7	1	50	8	57,1	12	57,1	6,507	0,591		
	Uno	9	17,3	0	0	1	50	1	7,1	5	23,8				
	2 o más	8	15,4	1	33,3	0	0	5	35,7	4	19,0				
Rechazo a medicación	Si	27	51,9	0	0	2	100	6	42,9	10	47,6	5,369	0,251		
	No	25	48,1	3	100	0	0	8	57,1	11	52,4				
Respuesta al tratamiento	Si	13	25,0	1	33,3	0	0	1	7,1	7	33,3	3,997	0,406		
	No	39	75,0	2	66,7	2	100	13	92,9	14	66,7				
Abuso de sustancias	Si	22	42,3	0	0	0	0	8	57,1	8	38,1	5,078	0,279		
	No	30	57,7	3	100	2	100	6	42,9	13	61,9				
	No	14	26,9	2	66,7	0	0	8	57,1	14	66,7				
Hospitalización actual	<45 días	36	69,2	1	33,3	2	100	6	42,9	7	33,3	14,457	0,071		
	>45 días	2	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0				

los 3 grupos, mientras que la desinhibición sexual no lo fue, los síntomas psicóticos fueron más frecuentes en el 57,7% de maníacos siendo una variable significativa ($p=0,009$), la conducta suicida fue predominante en el 66,7% de pacientes en fase depresiva, la irritabilidad en el 86,5% de maníacos, 64,3% de TLP y 61,9% de la comorbilidad de ambos; la agresividad también lo fue en el 77,8% de maníacos, 64,3% en TLP y 52,4% de casos comorbidos; los síntomas disociativos no fue frecuente en ningún grupo, la disfuncionalidad (laboral, académica, interpersonal) fue mayor en el 84,6% de maníacos, obteniendo significancia estadística ($p=0,000$). En cuanto al número de síntomas de gravedad, de 6 a 10 fueron más frecuentes en 55,8% de maníacos y el 50% de TLP, mientras que de 1 a 5 fue mayor en fase depresiva y comorbilidad. Finalmente, esta variable también obtuvo significancia estadística ($p=0,030$). (Tabla N°3)

Discusión

La comorbilidad entre el TB y TLP es frecuente en nuestro medio. Revisiones sistemáticas como el de Fornaro et al. (2016) confirman que la comorbilidad está latente en uno de cada 5 pacientes que experimentan síntomas combinados de ambos diagnósticos.⁽²⁶⁾

De las características sociodemográficas, el sexo femenino, la religión católica y estado civil soltero son predominantes en los grupos de estudio. Estos hallazgos concuerdan con los trabajos antecesores. Son aspectos que no necesariamente juegan un papel determinante en la severidad clínica debido a la heterogeneidad de las muestras, pero nos dan una visión general del paciente en la práctica psiquiátrica habitual.

En cuanto a las características de severidad clínica que resultaron significativas como el número de hospitalizaciones previas más de 2 en aquellos con trastorno bipolar fase maníaca

concuerda con los hallazgos de Mazzarini et al. (2018) en el que concluyen que 2.6 hospitalizaciones en promedio han tenido aquellos pacientes que cumplían con criterios de alta recurrencia de sintomatología bipolar en una muestra de pacientes depresivos que en el tiempo viraron a este diagnóstico tomándolos como pacientes de riesgo. Por otro lado, los intentos suicidas no resultaron ser un criterio de gravedad y frecuencia en nuestra muestra y así también lo reporta Mazzarini en donde los pacientes incluidos con más de 3 características de gravedad sintomatológica bipolar presentaban menor número de intentos suicidas. Aun así, no fue significativo en nuestros hallazgos.⁽²⁷⁾

El rechazo a la medicación estuvo presente en su mayoría para los pacientes con trastorno bipolar predominantemente con fase maníaca, y la falta de respuesta al tratamiento en aquellos con trastorno bipolar fase maníaca y comórbidos con trastorno límite de personalidad.

El abuso de sustancias no fue un patrón predominante en la muestra de pacientes, tanto con diagnóstico único de TB y comorbido, sin embargo, sí se evidenció en aquellos con diagnóstico de TLP en un poco más de la mitad de la muestra dentro de esta categoría. Esto se contradice a lo evidenciado por McDermid et al. (2015) cuya muestra altamente representativa y con resultados significativos para los grupos de Trastorno bipolar I y II comorbidos con TLP, tuvieron antecedentes de consumo de sustancias, incluyendo abuso de alcohol.⁽²⁸⁾

La hospitalización actual como un ítem de severidad se presenta en la mayoría de los casos únicos de trastorno bipolar fase maníaca con un tiempo menor a 45 días en el momento de la toma de datos. Este hallazgo no se da en la mayoría de los pacientes con comorbilidad y con diagnóstico único de trastorno límite de personalidad. Esto podría deberse a la confusión habitual en el criterio diagnóstico de considerar un

Tabla N°3. Comparación de síntomas de gravedad de pacientes con diagnóstico único y comorbilidad TB y TLP.

Síntomas de gravedad	Dx Único										Comorbilidad			p	
	Trastorno bipolar (CIE-10)										TB+TLP (CIE-10)				X2
	Maniaco (N=52)		Depresivo (N=3)		Mixto (N=2)		TLP (CIE-10) (N=14)		TB+TLP (CIE-10) (N=21)						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Agitación	Si	31	59,6	1	33,3	2	100	6	42,9	6	28,6	8,399	0,078		
	No	21	40,4	2	66,7	0	0	8	57,1	15	71,4				
Insomnio	Si	39	75,0	2	66,7	2	100	6	42,9	12	57,1	7,010	0,135		
	No	13	25,0	1	33,3	0	0	8	57,1	9	42,9				
Ansiedad	Si	41	78,8	3	100	1	50	11	78,6	20	95,2	5,115	0,276		
	No	11	21,2	0	0	1	50	3	21,4	1	4,8				
Desinhibición sexual	Si	25	48,1	0	0	1	50	2	14,3	7	33,3	7,735	0,102		
	No	27	51,9	3	100	1	50	12	85,7	14	66,7				
Síntomas psicóticos	Si	30	57,7	1	33,3	2	100	2	14,3	6	28,6	13,638	0,009		
	No	22	42,3	2	66,7	0	0	12	85,7	15	71,4				
Conducta suicida	Si	8	15,4	2	66,7	1	50	6	42,9	4	19,0	9,104	0,059		
	No	44	84,6	1	33,3	1	50	8	57,1	17	81,0				
Irritabilidad	Si	45	86,5	1	33,3	2	100	9	64,3	13	61,9	10,157	0,038		
	No	7	13,5	2	66,7	0	0	5	35,7	8	38,1				

Agresividad	Si	41	78,8	1	33,3	2	100	9	64,3	11	52,4	7,964	0,093
	No	11	21,2	2	66,7	0	0	5	35,7	10	47,6		
Síntomas disociativos	Si	4	7,7	0	0	0	0	5	35,7	5	23,8	8,940	0,063
	No	48	92,3	3	100	2	100	9	64,3	16	76,2		
Disfuncionalidad (ocupacional, académica, interpersonal)	Si	44	84,6	3	100	2	100	7	50	7	33,3	22,806	0,000
	No	8	15,4	0	0	0	0	7	50	14	66,7		
Número de síntomas de gravedad	1-5	23	44,2	2	66,7	0	0	7	50	17	81,0	10,728	0,030
	6-10	29	55,8	1	33,3	2	100	7	50,0%	4	19,0		

*p<0,05, significancia estadística.

diagnóstico único o comorbido lo cual afecta la prevalencia real de los mismos. Otra hipótesis radica en la naturaleza breve de las crisis en TLP y que incluso predominan en situaciones de emergencia en los casos comorbidos, mientras que en el trastorno bipolar el estado anímico domina la sintomatología general tornándose más florida requiriendo más rápida intervención.

En cuanto a los síntomas de gravedad, obtuvimos que la impulsividad puede ser manifestada objetivamente mediante conductas deliberadas como en la suicidabilidad y agresividad, sin embargo, contrariamente a los estudios antecesores, la conducta suicida no fue una característica importante en frecuencia ni significativa para los 3 grupos de pacientes, no siendo así para la agresividad que, a pesar de presentarse en los mismos, tampoco alcanzó la significancia estadística. Estos datos son comparables a los de Di Giacomo et al. (2017) quienes encontraron en su muestra de pacientes con TB una predominancia de agresividad e irritabilidad, mientras que en su muestra de pacientes con TLP la conducta parasuicida fue significativa.⁽²⁸⁾ De la misma manera, Bayes et al. (2016) determinaron que la conducta suicida y la agresividad representan síntomas representativos en grupos de pacientes con comorbilidad TB + TLP y que en estos últimos las conductas autolesivas y suicidabilidad resultaron ser un factor predictor de severidad clínica.⁽²⁹⁾ Moor et al (2012) también concluyeron que las conductas suicidas predominan a manera de sinergismo cuando existe comorbilidad.⁽³⁰⁾

Los síntomas psicóticos se presentan más frecuentemente en pacientes con trastorno bipolar fase maniaca y que podría deberse a que la mayor parte de la muestra fue captada en los Servicios de Hospitalización de Agudos por lo que de por sí ya es un criterio de gravedad en este tipo de pacientes. No es frecuente en estudios donde se evalúe la comorbilidad de TB y TLP se incluyan estos

síntomas, sin embargo, Mazzarini (2018) en una muestra de TB encontró que los síntomas psicóticos se dan mayormente en fases depresivas. La agitación psicomotriz en este mismo estudio no fue significativa para TB, lo cual concuerda con los resultados presentados.

Ansiedad e insomnio fueron dos síntomas que estuvieron presentes con frecuencia incrementada en los 3 grupos de pacientes sin alcanzar significancia. Estos hallazgos también fueron evidenciados por Shen (2017) en un grupo de pacientes con TB y TLP que tuvieron mayor co-ocurrencia de trastornos del sueño y de ansiedad, comparado con pacientes con trastorno depresivo y TLP comorbido con las mismas características.⁽³¹⁾

Aparentemente los síntomas disociativos como la despersonalización y desrealización son características que solo se evalúan en individuos dentro de una muestra de TLP en los estudios habituales, así como también la desinhibición sexual e insomnio. Los resultados actuales nos demuestran que estos dos primeros no son comunes en los 3 grupos de pacientes, caso contrario al insomnio que se encontró principalmente en TB. Ninguno de estos síntomas fue significativo. DiGiacomo et al. (2017) reportaron que los síntomas disociativos fueron más frecuentes en pacientes TLP y el mayor interés sexual e insomnio en aquellos con TB.

La disfuncionalidad fue una variante clínica que se encontró con mayor frecuencia en pacientes con TB, en la mitad de TLP y sin efecto en el grupo de comorbilidad. A pesar de los resultados, resultó ser una variable significativa, que tuvo concordancia con las conclusiones de Zheng (2015) y Goodman (2012) que asociaron los hallazgos de mayores intentos suicidas e impulsividad en pacientes comorbidos como una consecuencia de la alta disfuncionalidad interpersonal y pobre soporte social.^(32, 33) Así mismo, Zimmerman (2015) encontró diferencias comparativas en pacientes con TB y TLP como

diagnóstico único, determinando mayor disfuncionalidad laboral actual en el primer grupo.⁽³⁴⁾ Frías, Baltasar y Birmaher (2016) concluyeron que el impacto en la afectividad negativa del TLP sobre el TB en la comorbilidad implica empeoramiento de la funcionalidad.⁽³⁵⁾

Conclusiones

- El ser de sexo femenino, soltero y de religión católica son características frecuentes en los pacientes con diagnóstico único de TB, TLP y su comorbilidad.
- La severidad clínica está asociada a número de hospitalizaciones, la presencia de síntomas psicóticos, irritabilidad, disfuncionalidad y el número de síntomas de gravedad en los pacientes con diagnóstico único de TB, TLP y su comorbilidad.

Limitaciones

Existen varias limitaciones en el presente estudio. La principal debilidad es la naturaleza retrospectiva y descriptiva, aunque con análisis comparativo. Otra limitación fue la heterogeneidad en la toma de muestra puesto que provenían de distintos servicios de psiquiatría, el tamaño muestral y el hecho de tomar datos mediante revisión de historias clínicas. Este último aspecto es importante de resaltar ya que al hacer esto se pierde objetividad en el diagnóstico proveniente de diferentes médicos sin aplicación de escalas psicométricas y solamente guiados bajo criterios diagnósticos del CIE10R

Resumen

Introducción: El trastorno bipolar y trastorno límite de personalidad son diagnósticos que poseen gran variedad de síntomas, sin embargo, se describe que la comorbilidad de ambos intensifica la severidad clínica como la aparición de mayor número de intentos suicidas o autolesiones. El objetivo del estudio fue determinar y comparar las características sociodemográficas, severidad clínica y síntomas de gravedad en pacientes dentro de estos 3 grupos. Método: El tipo de estudio fue descriptivo y diseño cualitativo, observacional y transversal. Se empleó una muestra de 92 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera durante los periodos de enero 2010 hasta mayo 2018. Se identificaron variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, religión, grado de instrucción y ocupación) y de severidad clínica (número de hospitalizaciones, intentos suicidas, rechazo a medicación, respuesta al tratamiento, abuso de sustancias, hospitalización actual y síntomas de gravedad) utilizando una ficha de recolección de datos. Resultados: Las variables sociodemográficas con significancia estadística y mayor frecuencia fueron el sexo femenino ($p=0,049$), estado civil soltero ($p=0,003$), religión católica ($p=0,009$), así como también las variables de severidad clínica con significancia estadística fueron el número de hospitalizaciones ($p=0,015$), síntomas psicóticos ($p=0,009$), irritabilidad ($p=0,038$), disfuncionalidad ($p=0,000$) y número de síntomas de gravedad ($p=0,030$) en TB, TLP y su comorbilidad. Conclusiones: La severidad clínica está asociada a número de hospitalizaciones, la presencia de síntomas psicóticos, irritabilidad, disfuncionalidad y el número de síntomas de gravedad en los pacientes con diagnóstico único de TB, TLP y su comorbilidad.

Palabras clave: trastorno bipolar; trastorno límite de personalidad, comorbilidad, severidad.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 11ª edición. Wolters Kluvers (2014).
- 2.- Belloch A, Sandín B, Ramos F. Manual de Psicopatología. Edición Revisada. Mc Graw-Hill Interamericana (2009).
- 3.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2014.
- 4.- Bolton S, Gunderson JG. Distinguishing borderline personality disorder from bipolar disorder: differential diagnosis and implications. *American Journal of Psychiatry.* 1996; 153(9):1202-7.
- 5.- Akiskal H. The Emergence of the Bipolar Spectrum: Validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacology Bulletin.* 2008; 40(4):99-115.
- 6.- Zimmerman M, Galione JN, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, et al. Screening for bipolar disorder and finding borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2010;71(9):1212-7.
- 7.- Stone M. Relationship of Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder. *The American Journal of Psychiatry.* 2006;163(7):1126-8.
- 8.- Eftekhari M, Shabani A. Borderline personality disorder is not a subtype of bipolar disorder. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology.* 2009;15(2):147-58.
- 9.- Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA, et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *Journal of Personality Disorders.* 2005; 19(5): 487-504.
- 10.- Galione J, Zimmerman M. A comparison of depressed patients with and without borderline personality disorder: Implications for interpreting studies of the validity of the bipolar spectrum. *Journal of Personality Disorders.* 2010; 24(6): 763-72.
- 11.- American Psychiatric Association. DSM-5 Development. Personality and Personality Disorders. American Psychiatric Association. Versión actualizada del 21 de junio de 2011.
- 12.- Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *Journal of Affective Disorders.* 2001; 67(1-3): 221-8.
- 13.- Berrocal C, Ruiz Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. Borderline personality disorder and mood spectrum. *Psychiatry Research.* 2008; 159(3): 300-7.
- 14.- Benazzi F. Borderline personality--bipolar spectrum relationship. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2006; 30(1): 68-74.
- 15.- Paris J, Gunderson J, Weinberg, I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry.* 2007; 48: 145-54.
- 16.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. Vohringer et al. The International
- 17.- Mood Network (IMN) Nosology Project: differentiating borderline personality from bipolar illness. *Acta Psychiatr Scand* 2016: 1–7.
- 18.- Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM,

- Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*. 1999; 52(1-3): 135-44.
- 19.- Strejilevich S, Retamal-Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile. *Vertex* 2003; 14(54): 245-52.
- 20.- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 2003; 5(3): 169-79.
- 21.- Smith DJ, Ghaemi NS. Hypomania in clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006; 12:110-20.
- 22.- Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002; 25(4): 713-37.
- 23.- Paris J. Borderline or Bipolar? Distinguishing Borderline Personality Disorder from Bipolar Spectrum Disorders. *Harvard Review of Psychiatry* 2004;12(3):140-5.
- 24.- Apfelbaum S, Regalado P. La comorbilidad del trastorno bipolar con trastornos de la personalidad tipo B como indicador de severidad clínica y desregulación afectiva. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(5):269-78
- 25.- Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, Kueppenbender KD, Zanarini MC, Shea MT, et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1173-8.
- 26.- Fornaro M, Orsolini L, Marini S, De Berardis D, Perna G, Valchera A et al. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 May; 195:105-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.040>
- 27.- Mazzarini L, Kotzalidis GD, Piacentino D, Rizzato S, Angst J, Azorin JM et al. Is recurrence in major depressive disorder related to bipolarity and mixed features?: Results from the BRIDGE-II-Mix study. *J Affect Disord*. 2018 Mar 15; 229:164-170. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.062
- 28.- di Giacomo E, Aspesi F, Fotiadou M, Arntz A, Aguglia E, Barone L et al. Unblending Borderline Personality and Bipolar Disorders. *J Psychiatr Res*. 2017 Aug; 91:90-97. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.006.
- 29.- Bayes AJ, Parker GB. Clinical vs. DSM diagnosis of bipolar disorder, borderline personality disorder and their co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand* 2016: 1-7. DOI: 10.1111/acps.12678
- 30.- Moor S, Crowe M, Luty S, Carter J, Joyce PR. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self-harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord*. 2012 Feb;136(3):1212-5. DOI: 10.1016/j.jad.2011.10.018.
- 31.- Cheng-Che Shen, Li-Yu Hu, Ya-Han Hu. Comorbidity study of borderline personality disorder: applying association rule mining to the Taiwan national health insurance research database. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2017; 17:8. DOI 10.1186/s12911-016-0405-1.
- 32.- Zeng R, Cohen L, Tanis T, Qizilbash A, Lopatyuk Y, Yaseen Z et al. Assessing the contribution of borderline personality disorder and features to suicide

- de risk in psychiatric inpatients with bipolar disorder, major depression and schizoaffective disorder. *Psychiatry Research*. 2015; 226:361–367.
- 33.- Goodman M, Roiff T, Oakes AH, Paris J. 2012. Suicidal risk and management in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Feb; 14(1), 79–85. DOI: 10.1007/s11920-011-0249-4.
- 34.- Zimmerman M, Ellison W, Morgan T, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Psychosocial morbidity associated with bipolar disorder and borderline personality disorder in psychiatric out-patients: comparative study. *The British Journal of Psychiatry*. 2015; 206, 1–5. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.153569.
- 35.- Frías A, Baltasar I, Birmaher B. Comorbidity between bipolar disorder and borderline personality disorder: Prevalence, explanatory theories, and clinical impact. *J Affect Disord*. 2016; 202, 210-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.048>

Correspondencia:

Glauco Valdivieso Jiménez
Jirón Arequipa 133, Dpto. 505, Magdalena del Mar, Lima, Perú.
+51944000518
glauco.valdivieso@unmsm.edu.pe

Adaptación cultural y validación del SATAQ-4 “Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4” para población peruana. Cultural adaptation and validation of SATAQ-4 “Sociocultural Attitudes towards appearance Questionnaire-4” for Peruvian population

Carolina Zevallos-Delzo¹, Jorge L. Maguiña², Manuel Catacora³, Percy Mayta-Tristán

Introduction: Eating disorders (anorexia and bulimia) have been increasing worldwide and nationally. Prior to the development of this disorder, adolescents' present body dissatisfaction, whose study through the "Tripartite Influence Model" gives us three main pressures: Pressure from parents, media and peers. Factors that are studied through SATAQ-4. We conduct a study to validate the Peruvian version of SATAQ-4 "Sociocultural Attitudes Toward Appearance Questionnaire-4". **Methods:** A cross-sectional study was carried out in 2015. It was started by culturally adapting the test. Subsequently, validity was determined through the validity of the construct, and reliability through internal consistency assessment and intra-observer reliability (test-retest). **Results:** We obtained a culturally adapted instrument which presented a mean greater than 3 in the Delphi method, an intraclass correlation equal to 0.83 and an internal consistency (Cronbach alpha) of 0.90. The confirmatory factor analysis supported the original five-factor structure and the convergent validity analysis (r Pearson) when compared with BSQ a correlation of 0.70. **Conclusions:** The instrument adequately measures the construct for which it was created and can be applied in the Peruvian university environment.

Key words: Validation, Eating disorder, Peru
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 15-27

Aceptado: 19/03/2019

Recibido: 15/08/2018

Fuente de financiamiento:

Beca: FONDECYT / CIENCIACTIVA EF-033-235-2015, Doctorado en Investigación Epidemiológica
Beca de formación: D43TW007393 Fogarty International Center of the National Institutes of Health, U.S.

1. Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.
2. Escuela de Medicina, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
3. Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Hermilio Valdizan, Lima, Perú
4. Dirección de Investigación y Desarrollo, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos 50 años ha habido un aumento en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA); siendo la anorexia nerviosa (0,9 a 4,1%) y la bulimia (0,5 a 1%) los trastornos que más afectan a la población femenina joven⁽¹⁾. La aparición de estos trastornos se dan con mayor frecuencia entre la adolescencia y la adultez temprana y representan un riesgo para la salud, dado su curso clínico progresivo y su tendencia a la cronicación (25 a 33% de los pacientes) que puede llevar a la muerte^(1, 2). En el Perú, según el registro del Ministerio de Salud (MINSA), el número de casos nuevos de TCA se multiplicaron por ocho entre los años 1998 y 2008⁽³⁾ y un estudio realizado por la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP), en adolescentes escolares de Lima Metropolitana, se estimó que el 16,4% de ellas tenía riesgo de desarrollar TCA⁽⁴⁾.

Adicional a la alteración en la percepción del peso, el comportamiento alimentario anormal y otras comorbilidades y/o trastornos (obesidad, abuso de sustancias, depresión y ansiedad); los pacientes con TCA sufren una alteración en la percepción de la forma corporal⁽⁵⁾ y una visualización negativa de ésta representación mental acarrea el desarrollo de insatisfacción corporal^(6, 7). Pero, se ha visto que no solo las pacientes con TCA presentan una percepción corporal alterada; sino también las mujeres jóvenes que no cursan con dicha condición médica⁽⁸⁾. La insatisfacción corporal se encuentra influenciada por la cultura de la delgadez, en donde las personas que son más delgadas se visualizan como personas con mayor éxito, belleza, juventud y atractivo en comparación con sus pares^(9,10). Un estudio reciente, mostro una relación positiva entre mujeres que presentaban sobrepeso y obesidad con una mayor insatisfacción en la imagen corporal y una percepción negativa de la misma⁽¹¹⁾.

Contrario a lo que se creía, éste fenómeno se da de manera similar en diferentes sociedades; un estudio realizado en Brasil y Argentina donde se comparó la insatisfacción corporal de las universitarias latinas con las universitarias estadounidenses, se vio que estos tres grupos de jóvenes presentaban similitudes en su apreciación corporal, teniendo una apreciación personal negativa y perseguían un ideal de delgadez⁽¹²⁾.

Los factores socioculturales que influyen para el desarrollo de insatisfacción corporal son diversos, pero se vio que los que influenciaban de manera más profunda y enraizada eran las explicadas a través del “Tripartite Influence Model”, que es el modelo que tiene mayor soporte empírico y está basado en formas socioculturales que explicarían la insatisfacción corporal y los TCA⁽¹³⁾. Éste modelo evidencia tres principales presiones en los jóvenes, las cuales son ejercidas por los medios de comunicación, los padres, y los pares^(14,15). En primer lugar, la exposición constante de las jóvenes a los medios de comunicación masivos (revistas, internet, televisión) que promueven valores occidentales de belleza y un ideal de delgadez inalcanzable lleva a las jóvenes a no sentirse corporalmente bellas⁽¹⁶⁾. En segundo lugar, los comentarios dados dentro del hogar por el grupo familiar (padres, hermanos) sobre el cuerpo, la dieta y el peso de las adolescentes y jóvenes influye en como interiorizan su ideal corporal⁽¹⁷⁾. Finalmente, en tercer lugar, los compañeros influyen sobre las jóvenes a través de los comentarios acerca de su peso, las discusiones acerca de cuál es la mejor dieta y discusiones sobre el ideal de belleza pre-concebido que tienen⁽¹⁸⁾.

A partir de 1994 se empezó a estudiar los diversos factores que influyen sobre la insatisfacción en la imagen corporal en mujeres adolescentes y jóvenes con la primera versión del Sociocultural Attitudes Toward Appearance Questionnaire

(SATAQ-1)^(19,20). En busca de mejorar los resultados obtenidos se realizaron nuevas versiones; la versión 3 del Sociocultural Attitudes Toward Appearance Questionnaire (SATAQ-3) evaluaba de manera eficaz la influencia de los medios de comunicación sobre el ideal de delgadez más no los otros factores que influyen sobre la insatisfacción corporal^(21,22). Por lo que se creó una nueva versión en donde se evalúan las tres presiones mencionadas anteriormente (presión de pares, presión de padres y presión de los medios de comunicación), en función de un mejor estudio de la insatisfacción corporal en mujeres jóvenes el Sociocultural Attitudes Toward Appearance Questionnaire 4 (SATAQ-4)⁽²³⁾ y que fue validada al español por Llorente et al., en una universidad española⁽²⁴⁾.

En el Perú, no hay publicaciones realizadas sobre éste tema, y los estudios en los que se menciona son escasos^(25, 26, 27). Un estudio desarrollado en una universidad peruana utilizando el Body Shape Questionnaire (BSQ), evidencio una asociación positiva entre el IMC y la insatisfacción corporal, con un porcentaje de mujeres que presentaban insatisfacción corporal elevado y similar al de otros países⁽²⁵⁾. Sin embargo, el BSQ solo evalúa insatisfacción corporal, por lo que es importante tener un instrumento que evalúe de manera precisa las presiones socioculturales que influyen en el desarrollo de ésta. Por lo tanto, es necesario validar la versión peruana del SATAQ-4, el cual nos permitirá realizar posteriores estudios sobre el tema.

Métodos

Nosotros conducimos un estudio transversal de validación, entre agosto a diciembre del 2015 en la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) en Lima, Perú. Se dividió en las siguientes

fases: (a) adaptación cultural, (b) fiabilidad intra-observador, (c) consistencia interna y validez de constructo, y (d) validez convergente

(a) Adaptación Cultural

Para adaptar culturalmente el instrumento se utilizó la versión traducida y validada para población española del SATAQ-4⁽²²⁾, y se trabajó con siete expertos (dos lingüistas, dos bioestadísticos, dos psicólogos y una psiquiatra) usando el instrumento de Escobar-Perez para el método Delphi⁽³⁰⁾. A este instrumento se le agregó la categoría de adaptación cultural; dando un total de cinco categorías a ser evaluadas: Suficiencia, claridad, coherencia, relevancia y adaptación cultural. Los ítems fueron evaluados con un puntaje del uno al cuatro. Se recogieron las observaciones y se culminó el método cuando todos los expertos puntuaron con 3 o más cada uno de los ítems de la versión final entregada.

(b) Fiabilidad intra-observador

Con el instrumento adaptado culturalmente se pasó a evaluar la fiabilidad intra-observador, se aplicó el instrumento en dos oportunidades con siete días de diferencia⁽²⁸⁾, a una población de 30 universitarias mayores de edad de la universidad, que aceptaron participar libremente, no presentaban antecedente de trastorno de la conducta alimentaria y firmaron un consentimiento informado. Con este grupo se evaluó la estabilidad de todo el instrumento y por dominio a través de la prueba de correlación intraclase (CCI).

(c) Consistencia Interna y (d) Validez de Constructo

Luego de evaluar la fiabilidad intra-observador se pasó a evaluar la consistencia interna y la validez de constructo aplicandose el instrumento a estudiantes universitarias de la UPC mayores de edad, que no tenían

antecedente de trastorno de conducta alimentaria, que firmaron el consentimiento informado y que no participaron en la evaluación de fiabilidad intra-observador.

Se tomó en consideración la cantidad de ítems de la escala y la relación de personas incluidas por ítems. Se estimó que con 20 sujetos por ítem se tendría una mejor clasificación de los ítems en cada dominio⁽²⁹⁾. Puesto que, la escala tiene 22 ítems se calculó que 440 estudiantes con datos completos eran necesarios. Se estimó una tasa de error del 10%, por ello el número de estudiantes encuestadas a través de un muestreo no probabilístico fue de 484. Para evaluar la validez interna global y por dominio se calculó el alfa de Cronbach, y para la validez de constructo realizamos un análisis factorial confirmatorio (AFC).

(e) Validez convergente

La validez convergente se evaluó en 484 alumnas encuestadas, a quienes se les aplicó el Body Shape Questionnaire (BSQ) junto a la nueva versión del SATAQ-4 a través del coeficiente *r* de Pearson.

Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4 (SATAQ-4)

El SATAQ-4 posee 22 ítems que utilizan una escala de tipo Likert del 1 al 5 que va desde “completamente en desacuerdo” a “completamente de acuerdo”. Estos ítems están divididos en cinco dominios o sub-escalas: Dos son de internalización que cuentan con 5 ítems cada una; dentro de la internalización del ideal de delgadez se mide el deseo de tener un cuerpo con poca grasa corporal; y dentro de la internalización del ideal de atlético se mide el deseo de tener un cuerpo musculoso y tonificado. Así mismo, tres son sub-escalas de presión que cuentan con 4 ítems cada una; que evalúa en cada una de las subescalas la presión ejercida por los familiares, amigos y medios de comunicación para tener un cuerpo delgado

y tonificado.

La versión española del SATAQ-4 muestra una alta consistencia interna en la población donde fue aplicada (mujeres universitarias), teniendo un alfa de Cronbach para la escala global de 0.93 y un alfa de Cronbach entre 0.88 y 0.97 para cada uno de los dominios⁽²⁴⁾.

Body Shape Questionnaire (BSQ)

El BSQ que es un instrumento que mide el grado de insatisfacción corporal⁽³¹⁾. Fue creada y validada inicialmente en inglés y validada para población peruana en el 2006⁽³²⁾, ésta consta de 34 preguntas directas con 6 opciones, que van desde nunca a siempre.

Otras variables

Las participantes auto-reportaron su edad, peso y talla, lo cual permitió el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

Aspectos Éticos

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (CEI/399-10-14), todas las participantes firmaron el consentimiento informado escrito luego de que se les explicó los objetivos del estudio. Todas las encuestas fueron anónimas excepto en el grupo que participó del test-retest.

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos de las encuestas fueron ingresados por doble digitación en Microsoft Excel[®] (Microsoft Corp, USA) y se empleó el programa estadístico STATA v14[®] (Stata Corp, TXT, USA). Para el análisis de los resultados del método Delphi se calculó las medianas de los juicios de expertos para cada ítem.

Para la evaluación de la fiabilidad intra-observador (test retest) se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ICC)

a nivel global y por dominios; el ICC se interpretó de la siguiente forma: 0 – 0,2 pobre correlación; 0,3 – 0,4 buena correlación; 0,5 – 0,6 correlación moderada; 0,7 – 0,8 fuerte correlación; y >0,8 correlación casi perfecta.⁽³³⁾ También, se usó la prueba de correlación de Pearson tanto a nivel global, dominios y por ítem para evaluar la estabilidad esperando obtener resultados positivos y cercanos a 1. Por otro lado, se calculó el alfa de Cronbach a nivel global y por dominio considerando valores superiores a 0,70 adecuados para asegurar la consistencia interna de la prueba⁽²⁸⁾.

Para la validez del constructo usamos modelos de ecuaciones estructurales (SEM), y se realizó un análisis factorial confirmatorio, empleándose los índices RMSEA (Root mean squared error of approximation), el Índice de Ajuste Comparativo (CIF - Comparative Fit Index) y el índice de Tucker-Lewis (TLI) para evaluar el ajuste del modelo.

Finalmente, para evaluar la validez convergente se usó la correlación de Pearson entre el SATAQ-4 global y por dominios con el BSQ. Se consideró un $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Adaptación cultural

De la primera ronda del Delphi se modificó el término “parecer” por “lucir” y el término “medios” por “medios de comunicación”. A pesar de que se sugirió inicialmente el cambio de los términos “magro” y “nivel de grasa corporal”, al no encontrarse un mejor término y al verificar su entendimiento, los expertos aceptaron mantenerlos. El instrumento modificado fue evaluado en una segunda ronda de Delphi, y se encontró en todos los casos un puntaje igual o mayor a 3 en cada uno de los cinco aspectos evaluados, dando una mediana superior a 3, con la aceptación del instrumento como adaptado

culturalmente por cada uno de los expertos. La redacción final de los ítems se muestra en la Tabla 1.

Fiabilidad intra-observador

Con el instrumento adaptado culturalmente se encuestaron dos salones de la UPC (20 alumnos por salón), de los cuales se seleccionó a los 30 que asistieron los dos días que se aplicó la encuesta. Se les dio a resolver el instrumento en dos oportunidades con una diferencia de 7 días entre cada resolución. La media de edad fue 19,7 con una desviación estándar (DE) de 2,2, de las cuales el 23,3% presentaron sobrepeso. Los puntajes obtenidos tanto a nivel de ítems como de dominios en el test-retest evaluados con la prueba de correlación de Pearson fueron positivos y cercanos a 1 (ver tabla 1 y 2) La correlación intraclase global del instrumento fue de 0,83, y los dominios variaron entre 0,74 a 0,89 (Tabla 2).

Validez de constructo

Luego de comprobar la estabilidad del instrumento se encuestó a 531 universitarias, de las cuales se eliminó 32 encuestas por presentar antecedentes positivos para trastornos de la conducta alimentaria y 15 por llenado incompleto de la encuesta. La media de la edad de las alumnas encuestadas fue de 19,7 (DE: 2,4) y la media del peso fue de 58,4 (DE: 8,5); de los cuales 25% tenían sobrepeso.

El promedio del puntaje de SATAQ-4 fue 61,2; los puntajes promedio para cada una de las dimensiones, ideal de delgadez, ideal atlético, presión de familia, presión de amigos y presión de medios fueron 16,6, 20,8, 10,4, 9,2, y 12,1, respectivamente.

El SATAQ-4 con sus 5 dimensiones (delgadez, muscular, familia, amigos y medios) planteado por Schaefer y cols., se muestran en la Figura 1. El análisis factorial confirmatorio reveló que el modelo planteado presentó un adecuado ajuste Likelihood ratio

Tabla 1. Ítems finales, valores de carga factorial y dimensión a la que pertenecen por dicha carga, media de cada ítem, resultados del análisis de correlación de Pearson test- retest (n = 484)

Dimensión / Ítems	Dimensión	Carga*	Media	r Pearson*
Internalización del ideal delgadez				
p1. Quiero que mi cuerpo parezca muy magro (con muy poca grasa)	1	0,76	3,66	0,51
p2. Pienso mucho en tener muy poca grasa corporal	1	0,76	3,10	0,70
p3. Quiero que mi cuerpo parezca muy delgado.	1	0,77	3,16	0,66
p4. Quiero que mi cuerpo parezca que tiene poca grasa	1	0,75	3,54	0,68
p5. Pienso mucho en parecer delgado/a.	1	0,65	3,19	0,59
Internalización del ideal atlético				
p6. Es importante para mí parecer atlético/a.	2	0,52	2,94	0,56
p7. Paso mucho tiempo haciendo cosas para parecer más atlético/a.	2	0,80	2,55	0,63
p8. Pienso mucho en parecer atlético/a	2	0,69	2,87	0,60
p9. Paso mucho tiempo haciendo cosas para parecer más musculoso/a	2	0,82	2,39	0,62
p10. Pienso mucho en parecer musculoso/a	2	0,78	2,13	0,55
Presión de padres Indicación: Conteste las siguientes preguntas con datos relevantes acerca de su familia (incluir a los padres, hermanos, hermanas, familiares)				
p11. Siento presión de los miembros de mi familia para parecer más delgado/a	3	0,76	2,43	0,64
p12. Siento presión de los miembros de mi familia para mejorar mi apariencia	3	0,77	2,50	0,51
p13. Los miembros de mi familia me animan a reducir mi nivel de grasa corporal	3	0,85	2,57	0,53
p14. Los miembros de mi familia me animan a ponerme en mejor forma	3	0,80	2,88	0,48
Presión de pares Indicación: Conteste las siguientes preguntas con datos relevantes acerca de sus amigos (incluir a los amigos cercanos, compañeros de aula y otros contactos sociales)				
p15. Mis compañeros/as me animan a adelgazar	4	0,75	2,43	0,61

p16.Siento presión de mis compañeros/as para mejorar mi apariencia	4	0,86	2,24	0,71
p17.Siento presión de mis compañeros/as para parecer en mejor forma	4	0,88	2,30	0,66
p18.Siento presión de mis compañeros/as para reducir mi nivel de grasa corporal	4	0,83	2,28	0,41
Presión de medios de comunicación <i>Indicación: Conteste las siguientes preguntas con datos relevantes acerca de los medios (incluir televisión, revistas, internet, películas and propagandas)</i>				
p19.Siento presión de los medios para parecer en mejor forma	5	0,91	3,06	0,43
p20.Siento presión de los medios para parecer más delgado/a	5	0,90	2,98	0,48
p21.Siento presión de los medios para mejorar mi apariencia	5	0,90	3,08	0,63
p22.Siento presión de los medios para reducir mi nivel de grasa corporal	5	0,87	2,94	0,43

Nota: SATAQ-4, Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire.

*test retest (n=30)

Chi² = 936,214, $p < 0,001$; Comparative Fit index (CFI) = 0,898; Tucker-Lewis index (TLI) = 0,882; Root mean squared error of approximation (RMSEA) = 0,087 IC95% (0,082 – 0,093). (Tabla1).

La adecuación de la muestra para los elementos individuales varió de entre 0,52 a 0,91 lo que apunta a que los datos son adecuados para el análisis factorial. Así mismo el análisis factorial confirmatorio independiente del instrumento mostro una división en 5 factores al igual que las versiones del instrumento validadas en Estados Unidos y España (3,7).

Consistencia interna

Para evaluar la consistencia interna del instrumento se usó el alfa de Cronbach. El resultado global fue de 0,90 y de las subescalas fue buena varió entre 0,82 y 0,95 (Tabla 2); estos valores son similares a la

validación realizada en España, lo que nos señala que el instrumento tiene una buena consistencia interna.

Validez convergente

La correlación entre el SATAQ-4 y el BSQ fue alta, con un r de Pearson de 0,70. Al evaluar cada subescala la correlación varió entre 0,49 y 0,56 (Tabla 2).

Discusión

Este trabajo presenta la validación y adaptación cultural del SATAQ-4 para la población femenina universitaria peruana. Basando su importancia en los estudios hechos con anterioridad en otros países donde se aplicó el SATAQ en sus diversas versiones y en donde se comprobó el riesgo que significan los diversos factores socioculturales en el desarrollo de TCA e

Tabla 2. Fiabilidad, consistencia interna y validez convergente de la versión peruana del SATAQ-4 (Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4)

Escala	Test retest	Correlación intraclase	Alfa de Cronbach		BSQ
	r Pearson		Peruano	Español*	r Pearson
SATAQ-4	0,72	0,83	0,90	0,93	0,70
Internalización: Delgadez	0,81	0,89	0,84	0,90	0,56
Internalización: Muscular	0,65	0,76	0,82	0,89	0,35
Presión: Familia	0,61	0,75	0,87	0,88	0,49
Presión: Pares	0,34	0,83	0,92	0,94	0,51
Presión: Medios de comunicación	0,47	0,74	0,95	0,97	0,51

Nota: BSQ, Body Shape Questionnaire;

*Versión española validada por Llorente (24)

insatisfacción corporal⁽³⁴⁾.

La fiabilidad y la validez del SATAQ-4 presentó una óptima propiedad psicométrica, los valores de la adecuación muestral y el alfa de Cronbach para la escala general y las cinco subescalas fueron buenas. La adecuación muestral del piloto mostró valores $> 0,53$ que son menores a los obtenidos en España por Llorente et al., ($> 0,70$), pero similares ($>0,41$) al estudio original realizado por Schafer et al., (9). Por otro lado, el alfa de Cronbach de la muestra obtuvo resultados superiores a 0,69 valores similares a los obtenidos por Llorente et al.,⁽²³⁾ y Schafer et al.⁽²²⁾, en sus respectivos estudios. Por lo que se puede concluir que la validez de constructo y la consistencia interna del instrumento son adecuadas.

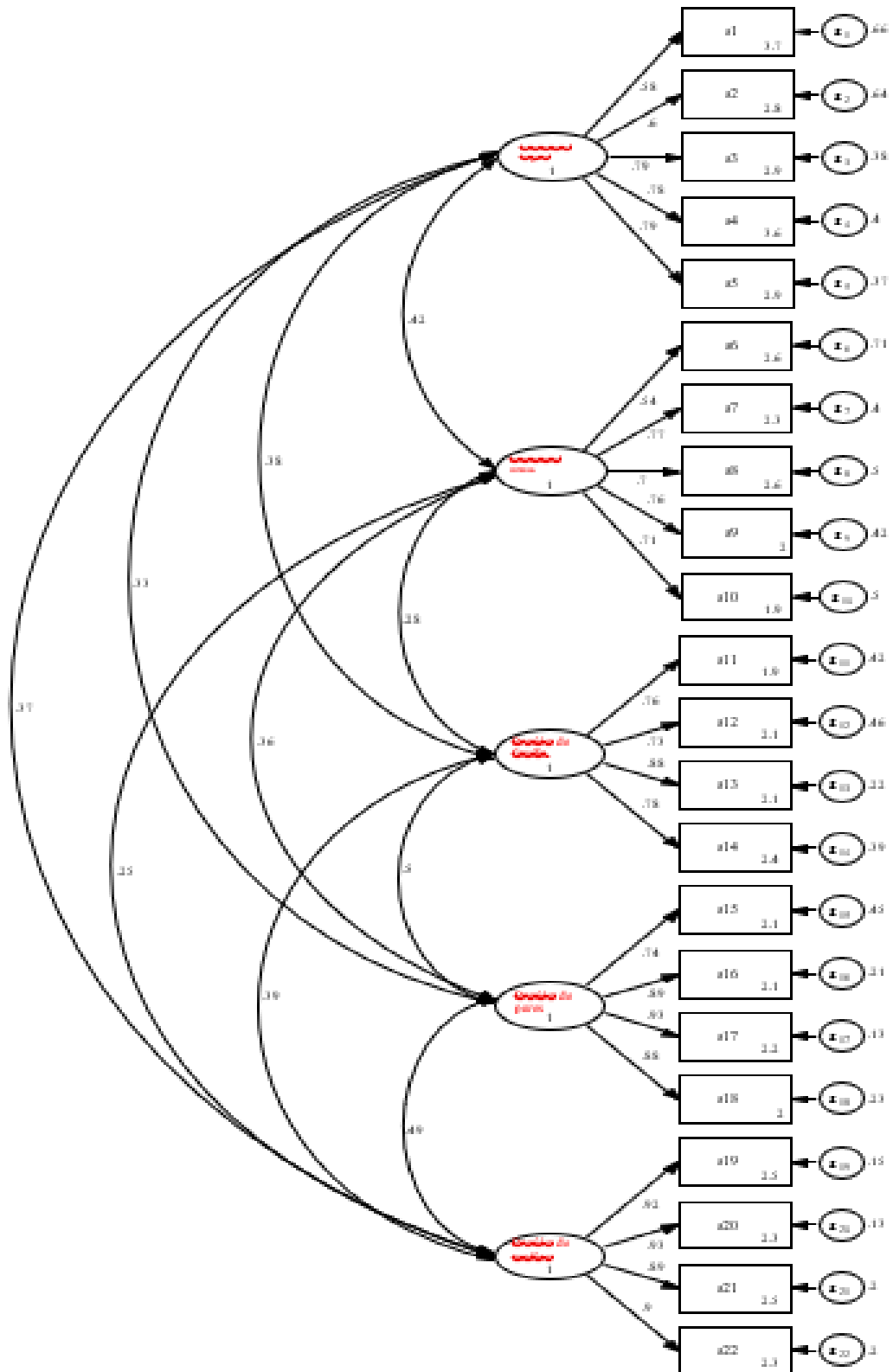
El patrón de valores propios dio como resultado un modelo de cinco factores, este resultado fue afín con el obtenido en los estudios realizados en otros países^(23, 24, 34). Además, el análisis factorial confirmatorio para las subescalas mostró un adecuado ajuste a la estructura de cinco factores para todos los ítems similar a la validación española⁽²⁴⁾ y a las dos validaciones realizadas por Schafer et al.,^(23, 34).

Nosotros empleamos el BSQ para la evaluación de la validez convergente. La mayoría de las subescalas presentaron buena correlación con el BSQ. Sin embargo, la subescala de internalización muscular presentó una correlación baja, tal y como se reportó en la versión española del SATAQ-4 (24).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, el instrumento fue autoaplicado por lo que puede existir un sesgo de información de la población femenina. Sin embargo, el estudio ejecutado por Schafer et al.⁽³⁴⁾, que trabajó con población masculina y femenina reportó resultados similares para ambas poblaciones por lo que en estudios posteriores se debería incluir población masculina.

El estudio no encontró estudiantes universitarias con obesidad. Apesar que en los últimos años se ha observado un incremento en las tasas de sobrepeso y obesidad a nivel mundial⁽³⁸⁾ con grupos que presentan un mayor riesgo de comportamientos no saludables para el control de peso⁽³⁹⁾.

Figura 1. Modelo de cinco factores para el SATAQ-4 (Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4) obtenidos del Analisis Factorial Confirmatorio



En la actualidad, se ha observado un incremento de los TCA^(1, 35, 36) y de insatisfacción corporal^(4,7) por lo tanto, es importante la ejecución del presente estudio de validación, el cual nos permitirá entender los factores influyentes en la satisfacción corporal e identificar dichos factores con fines de crear estrategias de prevención y control. Nuestro estudio solo buscó validar el SATAQ-4 en población de pregrado de una universidad privada peruana. Sin embargo, sería importante validarlo en otras

poblaciones como adolescentes, varones, diferentes niveles socioeconómicos y otros países de habla hispana.

En conclusión, la versión del SATAQ-4 para población peruana está adaptado culturalmente, con una adecuada validez de constructo, una alta consistencia interna y una buena estabilidad temporal; que mide adecuadamente el constructo para el que fue creado y se puede aplicar en el ámbito universitario peruano.

Resumen

Introducción: los trastornos alimentarios (anorexia y bulimia) han aumentado en todo el mundo y en todo el país. Antes del desarrollo de este trastorno, la actual insatisfacción corporal de los adolescentes, cuyo estudio a través del "Modelo de influencia tripartita" nos da tres presiones principales: la presión de los padres, los medios y los compañeros. Factores que se estudian a través de SATAQ-4. Realizamos un estudio para validar la versión peruana de SATAQ-4 "Actitudes socioculturales hacia el cuestionario de apariencia-4". Métodos: se realizó un estudio transversal en 2015. Se comenzó adaptando culturalmente la prueba. Posteriormente, la validez se determinó a través de la validez del constructo y la confiabilidad a través de la evaluación de consistencia interna y la confiabilidad intraobservador (prueba- volver a probar). Resultados: Obtuvimos un instrumento adaptado culturalmente que presentó una media mayor que 3 en el método Delphi, una correlación intraclase igual a 0,83 y una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0,90. El análisis factorial confirmatorio apoyó la estructura original de cinco factores y el análisis de validez convergente (r Pearson) cuando se comparó con BSQ una correlación de 0,70. Conclusiones: El instrumento mide adecuadamente el constructo para el cual fue creado y puede aplicarse en el entorno universitario peruano.

Palabras clave: Validación, Trastorno alimentario, Perú

Los investigadores agradecen a cada una de las estudiantes universitarias participantes del estudio por su colaboración y a los profesores y autoridades de la universidad que brindaron todas las facilidades para la ejecución del estudio.

Jorge L. Maguiña es un candidato doctoral estudiando Investigación Epidemiológica en la Universidad Peruana Cayetano Heredia bajo la beca FONDECYT/CIENCIACTIVA y apoyado por la beca de entrenamiento D43 TW007393 del Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Prevención de los trastornos mentales, intervenciones efectivas y opciones de políticas. Informe compendiado. Ginebra: OMS; 2014.
- 2.- Mitchison D, Hay PJ. The epidemiology of eating disorders: genetic, environmental, and societal factors. *Clin Epidemiol.* 2014;6:89-97.
- 3.- Perú. Ministerio de Salud. En los últimos 10 años el número de casos aumentó 10 veces. Recuperación depende del diagnóstico temprano de la enfermedad. Lima: MINSA; 2009. [Accessed on: February 10, 2015]. Available at: http://www.minsa.gob.pe/portada/prensa/nota_completa.asp?nota=7484.
- 4.- Martínez P, Zusman L, Hartley J, Morote R, Calderón A. Estudio epidemiológico de los trastornos alimentarios y factores asociados en Lima Metropolitana. *Rev Psicol (Lima)*2003;21(2):234-69.
- 5.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013.
- 6.- Francisco R, Espinoza P, González ML, Penelo E, Mora M, Rosés R, et al. Body dissatisfaction and disordered eating among Portuguese and Spanish adolescents: The role of individual characteristics and internalisation of sociocultural ideals. *J Adolesc.* 2015 Jun;41:7-16.
- 7.- Polivy J, Coleman J, Herman CP. Causes of eating disorders. *Int J Eat Diord.* 2005;38(4):301-9.
- 8.- Coker E, Abraham S. Body weight dissatisfaction: A comparison of women with and without eating disorders. *Eat Behav.* 2014; 15(3):453-9
- 9.- Grogan S. *Body Image, understanding body dissatisfaction in men, woman and children.* 2nd Ed. New York: Routledge; 2008.
- 10.- Vaquero-Cristóbal R, Alacid F, Muñor JM, López-Miñarro PA. Imagen corporal: revisión bibliográfica. *Nutr. Hosp.* 2013 Feb; 28(1): 27-35.
- 11.- Lora C, Saucedo T. Conductas alimentarias de riesgo e imagen corporal de acuerdo al índice de masa corporal en una muestra de mujeres adultas de la ciudad de México. *Salud Mental.* 2006;29(3):60-7.
- 12.- Forbes G, Jung J, Vaamonde J, Omar A, Paris L, Soares N. Body dissatisfaction and disordered eating in three cultures: Argentina, Brazil, and the U.S. *Sex Roles.* 2012;66(9):677-94. Zevallos-Delzo Carolina, Catacora-Villasante Manuel M. Influencia de los factores socioculturales en el Trastorno de Conducta Alimentaria. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2014 Dic; 52(4): 308-309.
- 13.- Van den Berg P, Thompson J. K, Obremski-Brandon K, Covert M. The Tripartite Influence model of body image and eating disturbance a covariance structure modeling investigation testing the mediational role of appearance comparison. *J Psychosom Res.* 2002;53(5):1007-20.
- 14.- Yamamiya Y, Shroff H, Thompson J. K. The tripartite influence model of body image and eating disturbance: a replication with a Japanese sample. *Int J Eat Disord.* 2008;41(1):88-91.
- 15.- Dos Santos M, Lenz K, Tucunduva S, Baeza F. Influência da mídia em universitárias brasileiras de diferentes regiões. *J Bras Psiquiatr.* 2010;59(2):111-8.
- 16.- Williams L, Ricciardelli L, McCabe M, Swinburn B, Bavandra K. A comparison of the sources and nature of

- body image messages perceived by indigenous Fijian and European Australian adolescent girls. *Sex Roles* 2006;55(7):555-66.
- 18.- Mancilla J, López X, Franco K, Alvarez G, Vasquez R, Ocampo M, et al. Role of peer influence and thin-ideal internalization on body dissatisfaction and disordered eating in Mexican girls. *Rev Colomb Psicol.* 2012;2(21):343-53.
- 19.- Heinberg L, Thompson K, Stormer S. Development and validation of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire. *Int J of Eat Disor.* 1995;17(1):81-9.
- 20.- Griffiths R, Beumont P, Russell J, Schotte D, Thornton C, Touyz S, et al. Sociocultural Attitudes Towards Appearance in Dieting Disordered and Nondiets Disordered Subjects. *Eur Eat Disorders Rev.* 1999; 7: 193-203.
- 21.- Thompson K, van den Berg P, Roehrig M, Guarda A, Heinberg L. The Sociocultural Attitudes Towards Appearance Scale-3 (SATAQ-3): Development and Validation. *Int J Eat Disord.* 2004;35(3):293-304.
- 22.- Llorente E, Warren C, Perez L, Gleaves D. A Spanish Version of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-3 (SATAQ-3): Translation and Psychometric Evaluation. *J Clin Psychol.* 2013;69(3):240-51.
- 23.- Schaefer LM, Thompson JK, Heinberg LJ, Calogero RM, Nerini A, Dittmar H, et al. Validation of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4 (SATAQ-4) in Italian, British, and Australian Women. Poster presented at: The Annual Academy of Eating Disorders International Conference on Eating Disorders; 2012 May 3-5; Austin, TX.
- 24.- Llorente E, Gleaves D, Warren C, Perez L, Rakhkovskaya L. Translation and Validation of a Spanish Version of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4 (SATAQ-4). *Int J Eat Disord.* 2015;48(2):170-5.
- 25.- Benel R, Campos S, Cruzado L. Insatisfacción corporal en estudiantes de medicina de las Universidad Peruana Cayetano Heredia medida con el Body Shape Questionnaire. *Rev Neuropsiquiatr* 2012;75(3):85-92.
- 26.- Herrera T. Validez y confiabilidad del inventario sobre trastornos alimentarios en una muestra de adolescentes varones universitarios y pre universitarios de Lima Metropolitana. [Tesis]. Lima: Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Perú, 2008.
- 27.- Caballero L. Relación entre la auto-percepción de la imagen corporal y hábitos de alimentación en adolescentes del 5to año de secundaria de la Institución Educativa Teresa Gonzáles de Fanning, 2007. [Tesis]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
- 28.- Ramada J, Serra C, Delclós G. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. *Salud Publica Mex.* 2013;55(1):57-66.
- 29.- Costello A, Osborne J. Best Practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment Research & Evaluation.* 2005;10(7): 1-9
- 30.- Escobar J, Cuervo A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en medición* 2007;6:27-36.
- 31.- Cooper P, Taylor M, Cooper Z, Fairburn C. The development and validation of the Body Shape Questionnaire. *Int J Eat Disord.* 1987;6(4):485-95.

- 32.- 32. Flores M. Validez y confiabilidad del Body Shape Questionnaire en adolescentes universitarias de Lima Metropolitana. [Tesis]. Lima: Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Perú; 2009.
- 33.- 33. Kuna S, Benca R, Kushida C, Walsh J, Younes M, Staley B, et al. Agreement in Computer-Assisted Manual Scoring of Polysomnograms across Sleep Centers. *Sleep*. 2013 Apr 1; 36(4): 583–589.
- 34.- 34. Schaefer LM, Thompson JK, Heinberg LJ, Calogero RM, Nerini A, Dittmar H, et al. Development and validation of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4 (SATAQ-4). *Psychol Assess*. 2015;27(1):54-67.
- 35.- 35. Perú. Ministerio de Salud. En los últimos 10 años el número de casos aumentó 10 veces. Recuperación depende del diagnóstico temprano de la enfermedad. Lima: MINSA; 2009. [Acceso: 11 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/portada/prensa/nota_completa.asp?nota=7484.
- 36.- Lazo Y, Quenaya A, Mayta-Tristán P. Influencia de los medios de comunicación y el riesgo de padecer trastornos de la conducta alimentaria en escolares mujeres en Lima, Perú. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):519-525
- 37.- Rodgers R, Schaefer L, Thompson J, Girard M, Bertrand M, Chabrol H. Psychometric properties of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-4 (SATAQ-4) in French women and men. *Body Image* 17 (2016) 143-151.
- 38.- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic Geneva, Switzerland. Report No. 894. (2000).
- 39.- Thompson J, Schaefer L, Menzel J. Internalization of the thin-ideal and muscular-ideal. In T. F. Cash (Ed.), *Encyclopedia of body image and human appearance*. San Diego, CA: Elsevier. (2012) 499-504.

Correspondencia:

Jorge L. Maguiña
Escuela de Medicina, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. Carretera Panamericana Sur 19, Distrito de Villa EL Salvador 15067
jorge.luis.maguina@gmail.com
51 994553258

Voces que No lo Son: Los Problemas del Concepto Pseudoalucinación.

Voices that are not: The Problems of the Pseudo-hallucination Concept.

Alvaro Cavieres Fernández⁽¹⁾ ;Pablo López-Silva⁽²⁾

The term pseudohallucination was originally introduced to characterize hallucinatory phenomena not exhibiting the paradigmatic features of hallucinations. In our context, and directly following Jaspers' description, the term has been used to characterize a specific type of auditory hallucination in schizophrenic patients i.e. the so-called voices. However, this formation is not shared in other contexts. This paper suggests that Jaspers' formulation is inexact and problematic when trying to describe the semiology, philosophical foundations, and aetiology of the phenomenon. In addition, we claim that this lack of etiological and nosological clarity lead to serious doubts about the real utility of the use of the term within current descriptive psychopathology. We conclude by proposing two potential alternatives that the use of the term might have within the field.

Keywords: Hallucinations; Pseudohallucinations; Jaspers; Voices; Schizophrenia
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 28-38

Pseudoalucinaciones: Una Tradición Problemática

Una revisión a la situación actual de la psicopatología descriptiva revela que: (i) muchos términos acuñados históricamente por ésta se encuentran en desuso, (ii) otros términos, si bien en uso, reproducen problemas filosóficos, empíricos

y fenomenológicos, y, finalmente, (iii) pocos conceptos nuevos han sido incorporados de forma clara al campo. Todo esto inevitablemente lleva a preguntarnos por la real utilidad de la actual psicopatología descriptiva, entendida como una especie de lenguaje y como una herramienta en el diagnóstico y tratamiento de entidades clínicas.

Aceptado: 19/03/2019

Recibido: 15/08/2018

Pablo López-Silva agradece el apoyo financiero recibido desde el Proyecto FONDECYT N° 11160544 'La Arquitectura Agencial del Pensamiento Humano' otorgado por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) del Gobierno de Chile.

¹ Psiquiatra, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile

² Psicólogo, Escuela de Psicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Tal como señalan Berrios y Olivares¹, para poseer un entendimiento comprensivo de los fenómenos psicopatológicos, los profesionales en el área necesitan entender: ‘por qué se definieron los síntomas de un modo particular’; así, los autores preguntan ‘¿[acaso] fueron dictados por la inevitable realidad del fenómeno?, ¿o fueron el resultado de un compromiso teórico que ya no es relevante para nosotros?’ (p.153). Así, recalibrar la psicopatología descriptiva requiere considerar la historia de los términos que emplea para designar síntomas, conductas y alteraciones cerebrales y, luego, una profunda discusión de los conceptos teóricos que subyacen al campo, todo esto, acompañado por la cuidadosa observación clínica del fenómeno que busca entenderse^{2,3,4,5}.

El término pseudoalucinación fue introducido originalmente para designar cualquier fenómeno alucinatorio presente en el campo de la conciencia del sujeto que no exhibiese todas las características paradigmáticas de las alucinaciones. Entre otros aspectos, se incluyó en esta categoría a las alucinaciones con riqueza sensorial, insight o proyección en el espacio subjetivo interno^{6,7,8}. Tal como Berrios² indica, el empleo del término emerge históricamente como una sucesión de preguntas dicotómicas: ¿percepción o imaginación?, ¿voluntarios o involuntarios?, ¿espacio interno o externo?, ¿una modalidad sensorial o múltiples?, ¿continuos o discontinuos con la normalidad?, ¿leves o intensos?, ¿con o sin insight?, entre otras.

Ahora bien, en nuestro medio, y siguiendo directamente la descripción de Jaspers⁹, se ha empleado el término pseudoalucinación para referirse a un tipo específico de alucinaciones auditivas presentes en personas con esquizofrenia: las voces, otorgándole un valor semiológico especial¹⁰. Sin embargo, esta tradición diagnóstica no es compartida en otros contextos. Por ejemplo, el término

está completamente ausente en el CIE-10¹¹ y DSM-5¹². En efecto, este último, describe a las voces simplemente como alucinaciones, es decir, “experiencias similares en fuerza e impacto a la percepción, pero sin estímulo externos”.

Hacia una Historia de las Pseudoalucinaciones

Friedrich Hagen¹³ utilizó por primera vez el término pseudoalucinación para referirse a las alucinaciones que ocurren en sujetos no-diagnosticados y que conservan conciencia de su anormalidad. Sin embargo, el mismo autor reconoce estar continuando un debate de la Escuela Francesa protagonizado, entre otros, por Esquirol, Baillarger y Michéa². Posteriormente, el concepto es empleado por Kandisky¹⁴, quien, basándose en sus propias experiencias psicóticas, describe una manifestación patológica de la memoria y de la fantasía con plena riqueza sensorial, intrusiva y recibida con sensación de pasividad, diferenciándola así, de las alucinaciones verdaderas.

Lugaro¹⁵ plantea que las pseudoalucinaciones son representaciones puras y egodistónicas presentes en estados psicóticos crónicos como la esquizofrenia y que pueden originar delirios secundarios. Además, sugiere que, a diferencia de las alucinaciones - que resultarían de la irritación de los centros perceptivos - las pseudoalucinaciones, se originarían en los centros asociativos. Aparentemente, Lugaro intentaba conseguir una delimitación más clara del concepto de alucinaciones psíquicas, introducido anteriormente por Baillarger¹⁶. Este último distinguió entre alucinaciones psicosenoriales (producidas por la activación involuntaria de la imaginación y la memoria, la supresión de las sensaciones externas y la excitación interna de los sentidos), y alucinaciones psíquicas (en las que la sensorialidad era débil o inexistente

ya que no había participación del aparato sensorial).

Todas estas propuestas colocan el énfasis explicativo en los aspectos sensoriales del fenómeno. Rompiendo esta tendencia, Seglas¹⁷ propone explicar las pseudoalucinaciones como la exacerbación de la verbalización interna del pensamiento (lenguaje interior) o hiperendofasia, la que, al poseer claridad y precisión sensorial, se torna desconocido para el sujeto aunque carente de proyección externa. En razón de su origen, Seglas denomina a estas voces internas, como pseudoalucinaciones verbales, en las que además del componente auditivo, se pueden encontrar distintos grados de activación motora.

Uno de los mayores hitos dentro de la historia del concepto se produce cuando Jaspers – en su *Psicopatología General*⁹ - establece una separación tajante entre alucinaciones y pseudoalucinaciones. Mientras las alucinaciones son alteraciones de la percepción de la realidad objetiva externa, las pseudoalucinaciones son formas especiales de imaginación o representaciones (p89). De esto se desprende que las alucinaciones tienen carácter corpóreo, objetivo, proyectado en el espacio externo, mientras que las segundas son imaginarias, subjetivas y aparecen en el campo interno. Además, las percepciones están completas, con riqueza sensorial, se retienen fácilmente, y son independientes de la voluntad del sujeto. Sin embargo, es importante señalar que, según Jaspers, lo que separa percepción de representación “siempre sin transición...por un abismo”, son la corporeidad y exterioridad de las primeras..., “las representaciones, pueden adquirir sucesivamente, todos los otros caracteres que han sido atribuidos a las percepciones”.

La descripción de Jaspers quedará incorporada en el más importante de los textos de psicopatología de nuestro medio¹⁰, donde se le otorga una importancia

semiológica fundamental, ya que se afirma que “No existe la percepción de voces dentro de la cabeza” y luego ‘la mayor parte de los trastornos senso-perceptivos de los pacientes psiquiátricos corresponden a pseudoalucinaciones, y sólo una ínfima minoría presenta alucinaciones verdaderas’ (p56). Ahora bien, a pesar del peso histórico que este uso tiene en la psicopatología descriptiva local, acá deseamos sugerir que el término no ofrece ninguna guía respecto del origen de las voces en la esquizofrenia, ni tampoco, como veremos a continuación, se ajusta a todas las descripciones clínicas del fenómeno.

La Semiología de las Voces: Fenomenología y Progresión

Es fundamental señalar que nuestro cuestionamiento se origina al intentar establecer si las voces que escuchan las personas con esquizofrenia son alucinaciones o pseudoalucinaciones. En este sentido, la discusión es diagnóstica y refiere a la forma en que los psiquiatras usan claves fenomenológicas para clasificar el fenómeno dentro de categorías clínicas que guiarán su diagnóstico y tratamiento. Durante esta sección, revisaremos los aspectos más relevantes de las voces reportadas por los pacientes.

La observación clínica directa muestra que las voces escuchadas por los pacientes no encajan fácilmente en las categorías entregadas por Jaspers. La fenomenología de las voces sugiere que éstas se perciben con distintos grados de frescura sensorial, objetividad, proyección interna o externa e insight¹⁸. Una observación fundamental, generalmente obviada es que, en un mismo sujeto, las voces pueden cambiar según su estado clínico.

Posiblemente, una de las mejores descripciones de las voces es la ofrecida por Kraepelin¹⁹, quien además de apuntar sus características, registra sus cambios durante

la evolución de la demencia precoz. Así, al comienzo de la enfermedad, los pacientes tienden a escuchar ‘simples ruidos, crujidos, zumbidos, timbres en los oídos, tañidos de campanas, golpes, corrimientos de mesas, crepitación de látigos, trompetas, cantos tiroleses, otros cantos, llantos de niños, silbidos de pajaritos, explosiones, chirridos’ (p33). Posteriormente, cuando la condición avanza:

Se desarrolla, gradual o repentinamente, el síntoma peculiarmente característico de la demencia precoz, a saber, el escuchar voces. A veces, son sólo susurros...a veces son fuertes o suprimidas. No es poco frecuente que las ilusiones estén conectadas con ruidos reales.. el reloj habla...el correr del agua es transformado en palabras. Las voces a menudo están relacionadas con el oído... las voces entraban por un oído y salían por el otro. Pero es especialmente característico de la demencia precoz que los propios pensamientos del paciente se le aparecen hablados en voz alta” (p.33-34)

También Jaspers⁹ consigna la presencia en las psicosis agudas de ‘melodías, ruidos y rechinar de máquina [...] y “Tanto aquí, como en las psicosis crónicas aparecen a menudo, las voces, los invisibles que gritan a los pacientes todo lo posible’(p.95); pero a su vez, advierte que ‘de las voces auténticas, hay que distinguir, las pseudoalucinaciones’ (p. 96) y entrega una descripción en que ambas estarían presentes en un mismo sujeto cuando señala que:

Un paranoico crónico, distinguía un hablar directo de las voces de afuera por paredes y tubos, del hablar directo en la que sus perseguidores le obligaban a oír algo interiormente, pero en lo cual esas voces internas, no están localizadas fuera ni son corpóreas (p.96).

Estudios recientes reflejan una amplia heterogeneidad en las descripciones de las voces realizadas por los pacientes, poniendo en tela de juicio las condiciones ofrecidas por Jaspers para distinguir entre alucinaciones y pseudoalucinaciones. Mientras algunos refieren una claridad similar a una conversación con otra persona²⁰, otros las reportan como ideas o ‘sensaciones silenciosas’^{21,22}. La mayoría consigue diferenciarlas de sus propios pensamientos^{20,23} y por lo general, tienen un volumen normal. Menos frecuentes son los susurros o gritos, y en general, las voces son referidas tanto al interior como exterior de la cabeza^{21,22}. Aunque muchos pacientes escuchan más de una voz, la mayoría refiere una voz masculina de edad mediana que da órdenes o insulta, pero también puede hacer comentarios positivos²⁴.

Mediante un análisis estadístico, Stephane et al.²⁵, concluyen que las voces en personas con esquizofrenia - pueden organizarse en dos clusters: (i) el primero de baja complejidad lingüística, contenido repetitivo, atribuido a sí mismo, ubicado en el espacio objetivo externo y asociado a estrategias de control y un (ii) segundo con alta complejidad lingüística, contenido sistematizado, múltiples voces, atribuidas a otros y ubicadas en el espacio subjetivo interno.

McCarthy-Jones y sus colaboradores²⁶ construyeron otro sistema de clasificación consistente en 4 grupos: (i) voces propiamente tal, constantes comentarios y ordenes, repetitivas, en primera o tercera persona y de carácter interno, (ii) pensamiento propio, en primera persona que no se dirigen al sujeto y con características similares a la memoria, (iii) alucinaciones no-verbales, descritas como ruidos sin sentido, y (iv) reproducciones, o fenómenos idénticos al recuerdo de alguien hablando.

Finalmente, otro estudio describe la evolución de los síntomas alucinatorios,

en una población de sujetos en alto riesgo de psicosis²⁷. Los contenidos se van haciendo progresivamente más claros y persecutorios, y a su vez, disminuye la sensación de escuchar los pensamientos propios y aumenta la de escuchar voces de otros y junto con esto, progresivamente menos insight y proyección interna. En este contexto, es razonable pensar que estos cambios se relacionan con la progresión de la alteración neurobiológica, o bien, que las voces interactúan con otras dimensiones subjetivas, lo que finalmente influye en la forma en se reporta la experiencia.

La Neurobiología del Fenómeno de las Voces

Si bien aún no existe evidencia científica suficiente que permita vincular las características fenomenológicas con las causas de las voces, se han propuesto al menos, cinco tipos de alteraciones que podrían estar presente en tales casos: (i) hipervigilancia, (ii) trastorno de la memoria, (iii) trastornos en los mecanismos de control del pensamiento interno, (iv) epilepsia y (v) deaferenciación^{28,29,26}.

El empleo de técnicas funcionales muestra que, en personas con esquizofrenia que reportan estar escuchando voces, se produce una activación de la corteza frontal inferior y temporo-parietal correspondientes a las zonas de producción y comprensión del lenguaje respectivamente³⁰. Asimismo, la pérdida de la integridad funcional de las fibras que conectan las áreas de lenguaje de los lóbulos frontal y temporoparietal (fascículo arcuato) se asocia con la presencia de alucinaciones auditivas³¹. Por su parte, la electrofisiología muestra que, junto con la disminución de la conectividad fronto-temporo-parietal, existe una hiperconectividad en las áreas de percepción del lenguaje, lo que podría implicar una disminución del umbral para la percepción de una actividad espontánea generada en esta área y/o la proveniente

desde el lóbulo frontal³²

Lo que es importante de comprender es que, aun cuando la esquizofrenia se caracteriza por una alteración difusa de la conectividad neuronal³³, la activación de la corteza auditiva primaria parece ser un componente esencial de las alucinaciones, de manera similar a lo que ocurre en las alucinaciones auditivas en la epilepsia³⁴ y en la percepción normal de los estímulos externos.

Según Von Holst y Mittelstedt³⁵ y Sperry³⁶, los actos motores se acompañan de una copia eferente, la que produce una descarga corolaria inhibitoria en la zona sensorial de la corteza cerebral. El resultado de este mecanismo es la atenuación de la percepción de las acciones autogeneradas y una discriminación automática de los estímulos internos y externos. En el caso del habla, el lóbulo frontal envía una señal inhibitoria a la corteza auditiva, minimizando la percepción del propio hablar³⁷. Este mecanismo es deficitario en la esquizofrenia, específicamente, para los estímulos auditivos^{38,39}, sin depender de la expectativa ni de la sensación de agencia del individuo⁴⁰. Hallazgos similares se han reportado en personas con trastorno bipolar y síntomas psicóticos, pero no en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia⁴¹.

Los datos anteriores son coherentes con las hipótesis referentes a la percepción del pensamiento interno, como el origen de las voces. Básicamente, algunos contenidos del pensamiento interno automático o pre-reflexivo, considerado este como un acto motor básico^{42,43} podrían hacerse perceptibles para el sujeto, por una mayor actividad del fascículo arcuato y una falla en la descarga corolaria, experimentándose como ajenos, al surgir espontáneamente y sin control, en el flujo de la conciencia⁴⁴. Al menos algunas de las características fenomenológicas de las alucinaciones, como las voces dialogadas,

comentario de actos, imposición de órdenes, contenidos no-repetitivos relacionados a circunstancias presentes de los pacientes, podrían ser compatibles con este origen⁴⁵.

Las anormalidades en la conectividad fronto-temporal y en la descarga corolaria podrían originar las voces que escuchan las personas con esquizofrenia, quienes no serían capaces de suprimir los estímulos sensoriales asociados a su propio pensamiento. Este modelo no ofrece una posibilidad de distinción entre percepciones y representaciones, sin embargo, las alteraciones neuronales descritas pueden ser cuantitativas, lo que permite suponer diferencias fenomenológicas. Al respecto, es importante señalar que la mayoría de los trabajos no emplean instrumentos de evaluación de la gravedad o las características semiológicas de las voces.

¿Qué hacer con el Concepto de Pseudoalucinaciones?

A la luz de nuestro análisis, el uso del término pseudoalucinaciones, para referirse a las voces en la esquizofrenia en nuestro medio presenta varios problemas. Primero, la comprensión biológica actual del fenómeno no permite distinguir entre alucinaciones y pseudoalucinaciones como dos fenómenos separados, por lo que el uso del término pseudoalucinación podría tildarse de innecesario desde un punto de vista puramente naturalista.

Un segundo problema es que la distinción planteada por Jaspers, no parece aplicarse de forma clara a las voces reportadas en primera persona. En este sentido, creemos que toda categoría nosológica debiese respetar la forma en que la experiencia es comunicada, de manera tal que sus características fenomenológicas sirvan como guía principal para el establecimiento de distinciones diagnósticas⁴. Acá, el asunto principal es que los atributos del fenómeno voces son graduales y no hacen posible establecer un

parámetro claro y unívoco para distinguir alucinaciones de pseudoalucinaciones, por lo que, distinciones en este sentido serían arbitrarias, o peor aún, antojadizas.

Por otra parte, a nivel teórico y práctico, una separación tajante entre representación y percepción, no parece sostenible. Tal distinción, implicaría que las pseudoalucinaciones, en tanto estados representacionales, serían episodios puramente cognitivos (como las creencias o los juicios), lo cual no es consistente con las descripciones fenomenológicas de los pacientes. En otras palabras, de dónde podría provenir su sensorialidad, más que de un acto perceptual, aunque este sea anormal.

Jaspers señala también que mientras las alucinaciones surgen como alteraciones en la percepción del mundo externo, las pseudoalucinaciones emergen como formas especiales de imaginación o representación. Además de que los estados puramente cognitivos no poseen la cualidad sensorial reportada por los pacientes, existe, al menos otro problema con esta idea, dada por la sensación de voluntariedad i.e. la experiencia de agencia y control respecto de la producción de ciertos contenidos en la mente de un sujeto.

Ante esto debemos preguntarnos ¿qué hacer con el concepto de pseudoalucinación?, Creemos que, considerando los problemas actuales del uso del término en nuestro medio, hay dos alternativas disponibles que podrían guiar su reasignación. Por una parte, una alternativa radical, que implicaría su total abandono; por otra, una opción conservadora, que considere su reinterpretación, como un fenómeno perteneciente a un continuo fenomenológico y nosológico, desde el cual entender en forma longitudinal el fenómeno de las alucinaciones.

La alternativa radical es atractiva por no existir evidencia de que la alteración biológica de la esquizofrenia, de origen

diferenciadamente a dos fenómenos separados. Desde este punto de vista, se podría abandonar el término simplemente en base a su indiferenciación. Además, eliminar categorías que no parecen tener un origen orgánico bien definido, evita obstaculizar la delimitación conceptual, empírica, y fenomenológica de conceptos, que si poseen un origen más claro, como por ejemplo, las alucinaciones. De esta forma, todas las características que parecen darle vida al concepto de pseudoalucinación podrían ser integradas en el concepto de alucinación permitiendo una caracterización más compleja de este.

De esta manera, no habría lugar para distinciones entre pseudoalucinaciones y alucinaciones, porque no existe distinción categorial entre e intra individuos con esquizofrenia. Parecería más plausible hacer converger el fenómeno, la alteración y los términos empleados para referirse a las voces con un único término.

Sin embargo, abandonar, en forma radical, una categoría históricamente heredada, puede conllevar perder algunos insights que ésta podría contener. Incluso con su indiferenciación, el concepto de pseudoalucinación podría captar información relevante sobre el fenómeno de las voces. Pero, ¿Cómo retener el término, con los diversos problemas ya descritos?

Una alternativa conservadora, ofrece mantener el concepto de pseudoalucinación, como parte de un continuo fenomenológico, al cual también pertenecen las alucinaciones. Recordemos que la fenomenología de las voces, examinada anteriormente, muestra complejidades y variaciones en todas sus características. Estos datos sugieren la idea de que las causas biológicas, podrían tener una gradiente de severidad, como lo demuestra el hecho de que, comúnmente, las voces no desaparecen, sino más bien, se modifican o integran a la psiquis del sujeto. A partir de esto, sería posible que voces alucinatorias

y voces pseudoalucinatorias refieran a dos categorías que instanciarían dos momentos evolutivos de un continuo.

Recurriendo nuevamente a Berríos⁴⁶ una de las ideas a la base de esta alternativa es que la biología relacionada con las voces podría dar origen a distintos fenómenos conscientes, dependiendo de la forma en que tal elemento causal es impregnado por otras dimensiones del sujeto, tales como, creencias culturales, recursos psicológicos, estados de ánimo, funcionamiento de funciones ejecutivas, conocimiento previo, entre muchas otras.

Conclusiones

El concepto de pseudoalucinación fue introducido originalmente para designar cualquier fenómeno alucinatorio, que se presentara sin cumplir todas las características clásicas. Tras una serie de vaivenes conceptuales, Jaspers introduce la idea de que mientras las alucinaciones son alteraciones de la percepción de la realidad objetiva externa, las pseudoalucinaciones serían formas especiales de representaciones. De esta forma, las alucinaciones tendrían carácter corpóreo, objetivo y se proyectarían en el espacio exterior, mientras que las segundas serían imaginarias, subjetivas y aparecerían en el campo interno del sujeto. En este trabajo hemos sugerido que el empleo, en nuestro medio, de la formulación Jasperiana para denominar pseudoalucinaciones a las voces de las personas con esquizofrenia, es altamente problemática y que existirían dos alternativas que podrían guiar el futuro del término, eliminar su uso, o integrarlo en un continuo fenomenológico con el concepto de alucinación.

Es importante señalar que ambas alternativas poseen fortalezas y debilidades. Nuestra tarea acá ha sido solamente señalar ambos potenciales caminos con el fin de

informar decisiones y debates futuros respecto del uso del término. Por una parte, la alternativa radical debe argumentar que abandonar el término, es mejor que su profundización fenomenológica y empírica. Por su parte, la alternativa conservadora debe justificar el uso del concepto mediante la correspondencia entre las características semiológicas expresadas (e.g. voces de

hombres, una o más voces, internas o externas, etc.) y las alteraciones biológicas de base, incluso aunque exista un espectro dimensional dentro del fenómeno de las voces. La profundización de estos aspectos, es clave para la comprensión cabal del fenómeno voces.

Resumen

El término pseudoalucinación fue introducido originalmente para designar cualquier fenómeno alucinatorio que no exhibiese todas las características paradigmáticas de las alucinaciones. En nuestro medio, y siguiendo directamente la descripción de Jaspers, se ha empleado el concepto para referirse a un tipo específico de alucinaciones auditivas presentes en personas con esquizofrenia: las voces, otorgándole un valor semiológico especial. Sin embargo, esta tradición diagnóstica no es compartida en otros contextos. El presente trabajo sugiere que la formulación Jasperiana para referirse a las voces como pseudoalucinaciones es inexacta y problemática en lo relativo al valor semiológico asignado, sus bases filosóficas y el origen biológico del fenómeno observado. Junto con esto, proponemos que la falta de claridad etiológica y nosológica que caracterizan esta conceptualización ponen en duda la utilidad de su uso dentro de la psicopatología descriptiva actual. A modo de conclusión, revisamos dos alternativas que el empleo del término podría tomar dentro del campo.

Palabras Claves: Alucinaciones; Pseudoalucinaciones; Jaspers; Voces; Esquizofrenia

Referencias Bibliográficas

1. Berrios G, Olivares Diez J. Psicopatología Descriptiva: Aspectos Cualitativos y Cuantitativos. Revista de Psicología (PUCP). 1995;13(2):143-159.
2. Berrios G. The History of Mental Symptoms : Descriptive Psychopathology since the Nineteenth Century. Cambridge University Press; 1996.
3. Cooper R. Classifying Madness : A Philosophical Examination of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. New York Springer; 2005.
4. López-Silva P. La relevancia filosófica del estudio de la esquizofrenia. Cuestiones metodológicas y conceptuales. Rev Colomb Psiquiatr. 2014;43(3):168-174.
5. Bolton D. What Is Mental Disorder? : An Essay in Philosophy, Science, and Values. Oxford:Oxford University Press; 2008.
6. Villagrán J, Luque R. Pseudoalucinación:un análisis crítico. Rev Asoc Esp Neuropsiq. 1994;50:391-402.
7. van der Zwaard R, Polak M. Pseudo-hallucinations: A pseudoconcept? A review of the validity of the concept,

- related to associate symptomatology. *Compr Psychiatry*. 2001;42(1):42-50.
8. Sanati A Pseudohallucinations: a critical review *Dialogues in Philosophy, Mental and Neuro Sciences* 5 (2):42-47.
 9. Jaspers K, Saubidet RO, Santillán DA. *Psicopatología General*. Fondo de Cultura Económica; 1993.
 10. Capponi R. *Psicopatología y Semiología Psiquiátrica*. Primera Ed. Santiago, Chile: Editorial Universitaria; 1987.
 11. CIE-10. *Trastornos Mentales y del Comportamiento*. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992.
 12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
 13. Hagen F. Zur theorie der hallucination. *Allg Z Psychiatr*. 1868;25:1-107.
 14. Kokoulina Ekaterina AT. La psicosis del psiquiatra: la vida y obra del Dr. Kandinsky. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2012;32(113):39-53.
 15. Lugaro E. Sulle pseudo-allucinazioni (allucinazione psichiche di Baillager). *Contributo a lla psicologia della demenza paranoide*. *Riv Patol Nerv Ment*. 1903;8:1-87.
 16. Baillager J. *Physiologie des hallucinations: les deux theories*. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1886;4:19-39.
 17. Seglas J. Alucinacioness psíquicas y pseudo alucinaciones verbales. *J Psychol*. 1914:289-315.
 18. McCarthy-Jones S. The phenomenology of heraring voices in people with psychiatric disorders. In: *Hearing Voices. The Histories, Causes and Meaning of Auditory Verbal Hallucinations*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2012:101-133.
 19. Kraepelin E. *La Demencia Precoz*. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2008.
 20. Leudar I, Thomas P, McNally D, Glinski A. What voices can do with words: pragmatics of verbal hallucinations. *Psychol Med*. 1997;27(4):885-898.
 21. Nayani T, David A. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med*. 1996;26(1):177-189.
 22. Moritz S, Larøi F. Differences and similarities in the sensory and cognitive signatures of voice-hearing, intrusions and thoughts. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):96-107.
 23. Hoffman RE, Varanko M, Gilmore J, Mishara AL. Experiential features used by patients with schizophrenia to differentiate “voices” from ordinary verbal thought. *Psychol Med*. 2008;38(8):1167-1176..
 24. Garrett M, Silva R. Auditory hallucinations, source monitoring, and the belief that voices are real. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):445-457.
 25. Stephane M, Thuras P, Nasrallah H, Georgopoulos A. The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):185-193.
 26. McCarthy-Jones S, Trauer T, Mackinnon A, Sims E, Thomas N, Copolov D. A new phenomenological survey of auditory hallucinations: evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):231-235..
 27. Marshall C, Lu Y, Lyngberg K, Deighton S, Cadenhead K, Cannon T et al. Changes in symptom content from a clinical high-risk state to conversion

- to psychosis. *Early Interv Psychiatry*. August 2017 doi: 10.1111/eip.12473. [Epub ahead of print].
28. Behrendt R. Underconstrained perception: a theoretical approach to the nature and function of verbal hallucinations. *Compr Psychiatry*. 39(4):236-248.
 29. Bentall R. The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull*. 1990;107(1):82-95..
 30. McCarthy-Jones S. Neuroscience and hearing voices: it's the brain, stupid? In: *Hearing Voices. The Histories, Causes and Meaning of Auditory Verbal Hallucinations*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2012:191-222.
 31. Jardri R, Sommer I. Functional Brain Imaging of Hallucinations: Symptom Capture Studies. In: *The Neuroscience of Hallucinations*. New York, NY: Springer New York; 2013:375-391.
 32. Ford J, Hoffman R. Functional Brain Imaging of Auditory Hallucinations: From Self-Monitoring Deficits to Co-opted Neural Resources. In: *The Neuroscience of Hallucinations*. New York, NY: Springer New York; 2013:359-373.
 33. Uhlhaas P. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(2):283-290.
 34. Kasper B, Kasper E, Pauli E, Stefan H. Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010;18(1-2):13-23.
 35. von Holst, E., and Mittelstaedt H. Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Naturwissenschaften*. 1950;37:464-476.
Sperry R. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol*. 1950;43:482-489.
 36. Chen C-M, Mathalon D, Roach B, Cavus I, Spencer D, Ford J. The corollary discharge in humans is related to synchronous neural oscillations. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(10):2892-2904..
 37. Ford J, Mathalon D, Kalba S, Whitfield S, Faustman W, Roth W. Cortical responsiveness during talking and listening in schizophrenia: An event-related brain potential study. *Biol Psychiatry*. 2001;50(7):540-549.
 38. Ford J, Mathalon D. Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J Psychiatr Res*. 2004;38(1):37-46.
 39. Ford J, Roach B, Faustman W, Mathalon D. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):458-466..
 40. Ford J, Mathalon DH, Roach BJ, et al. Neurophysiological evidence of corollary discharge function during vocalization in psychotic patients and their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1272-1280.
 41. Feinberg I, Guazzelli M. Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *Br J Psychiatry*. 1999;174:196-204.
 42. Heinks-Maldonado T, Mathalon D, Houde J, Gray M, Faustman W, Ford J. Relationship of imprecise corollary discharge in schizophrenia to auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):286-296.
 43. van Swam C, Dierks T, Hubl D. Electrophysiological exploration of hallucinations (EEG,MEG). In: Jardri

- R, Cachia A, Thomas P, Pins D, eds. The Neuroscience of Hallucinations. New York, NY: Springer New York; 2013:317-342.
45. McCarthy-Jones S. Neuropsychological models I: inner speech. In: Hearing Voices. The Histories, Causes and Meaning of Auditory Verbal Hallucinations. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2012:223-264.
46. Berrios G. Formación de síntomas mentales. En: Hacia Una Nueva Epistemología de La Psiquiatría. Buenos Aires: Polemos; 2011:189-199.

Correspondencia:
Alvaro Cavieres Fernández
9 Norte 915, Viña del Mar
cavieres.alvaro@gmail.com
32 2508550

Circuitos corticales, su conectividad funcional y procesos cognitivos en el trastorno comórbido; obsesivo compulsivo y depresivo mayor

Cortical circuits, functional connectivity and cognitive processes in the comorbid disorder; obsessive compulsive and major depressive

Lina Minotta-Valencia¹ ; Carlos Minotta-Valencia²

The present text addresses the different symptomatic manifestations at the level of cognitive functions, correlated with different neural networks and their tracings between nodes, represented by different areas neuroanatomies, showing that the observable phenomenology of both disorders when presented together, comes to integrate patterns of connectivity harmonics with the same basic transdiagnostic functions, such as rumination and repetitive negative thoughts, compatible with potentials that occur in series and in parallel hyperactivating certain brain areas together, whose altered patterns of functioning are revealed as the base substrate on which they rest dysfunctions at the level of inhibitory control processes such as executive functions, operative memory and deregulation of the sleep architecture.

Key words: *Obsessive compulsive disorder; major depressive disorder; executive function; rumination; insomnia.*

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1):39-48

De la neurofisiología y el trastorno obsesivo compulsivo

El funcionamiento cerebral opera en diferentes frecuencias o ritmos, cuyo conjunto genera un espectro de potencia.

Estas frecuencias son detectadas por EEG, en redes neuronales que se activan en el estado de vigilia y se modulan según el tipo de estímulo interno o externo.

La sincronización de las frecuencias expresa las diferentes funciones cognitivas,

Aceptado: 19/03/2019

Recibido: 31/10/2018

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

¹ Universidad de Antioquia. Hospital San José De Condoto.

² Psc. Universidad de Antioquia. Msc en psicoterapia. Universidad Pontificia Bolivariana.

aquellas bajo control consciente, y también las no conscientes. Los circuitos cerebrales se sintonizan de una forma tal que integran las sensaciones y percepciones al igual que las respuestas sensitivo motoras.

El modo como se sintonizan las frecuencias, da lugar a manifestaciones conductuales específicas. Se han relacionado las frecuencias rápidas con procesos cognitivos y las lentas con alteraciones cerebrales.

Los potenciales cognitivos evocados presentan pequeñas variaciones al hallarse sincronizados con un estímulo cognitivo, con una velocidad de procesamiento de información más lenta a medida que aumenta el tiempo de reacción tanto para estímulos visuales como auditivos. Es decir el tiempo que una persona tarda en responder visual o auditivamente al estímulo, así por ejemplo, la latencia de la onda P300, supera los 300 milisegundos, creciendo a medida que el tiempo para reaccionar a los estímulos es mayor.

En lo referido a la sintomatología TOC, la implicación del circuito orbito-frontal (COF), corteza del cíngulo (CC) y Cuerpo estriado del TOC, se apuntala cada vez con más fuerza en la elucidación tanto de las obsesiones, como de los déficits cognitivos y errores de procesamiento de estímulos del entorno. Un aumento de amplitud del Potencial evocado de Error Relativo a Negatividad (ERN) evidencia compromiso del proceso de toma de decisiones asociado a una sobre-activación de la CC anterior por inhibición de la liberación dopaminérgica al producirse un evento cuyo desenlace resulta no reforzante una vez el sujeto advierte la comisión de un error.

Se encuentra un Componente N2 o N200 de mayor amplitud en pacientes de sintomatología leve, interpretándose como efecto del intento por detener distracciones y lograr sostener en el tiempo la atención dirigida a un objeto. Además de hallarse un mayor tiempo de demora, o latencia

acentuada de respuesta del componente P600 de desviación positiva, también aumentado en su amplitud en áreas más posteriores de la corteza Temporal-parietal^[1].

En el paciente con TOC, se encuentra una mayor intensidad eléctrica, y respuesta emocional una vez es consciente de no haber acertado en sus respuestas y un Retardo Posterior al Error (PES) a nivel cociente; de mayor latencia para emitir una respuesta posterior a un error cometido^[2], además de ser hipervalente la actividad monitorea de conflictos frente a opciones de elección contrapuestas, esto a nivel de CC rostral^[3].

Se manifiesta también duda patológica, dificultades de aprendizaje explícito y memoria operativa, como también inflexibilidad en el seguimiento de patrones y disfunción de control inhibitorio, asociado a una hipoactivación de la red neuronal del córtico-estriado a nivel del control que inhibe^[4].

Seleccionar, retener y asociar elementos extraídos del hilo secuencial de información de un material de estudio, requiere la realización simultánea de un proceso de separación del componente de interés de aquel que no lo es, pero que, sin embargo, no deja de influir en la captación de recursos atencionales. Siendo todo estímulo no relevante al propósito de la conducta de estudio, y por el cual, no se tiene interés; un distractor, afectará el contenido reflejado en huellas mnémicas, es decir, en aquello recordado a posteriori. Este proceso de afectación de los distractores en la función atencional, ha revelado a su vez efectos a nivel de la memoria implícita^[5].

En este sentido, aquello recordado, aparentemente en gran medida involuntario, hubo requerido en algún momento control consciente en su codificación. De este modo, en el paciente con TOC, la rumia y preocupaciones, reclutan recursos de zonas cerebrales, esto es así porque al ser estímulos con cierta valencia emocional, se

dificulta la capacidad para ignorarlos, y al no poder ser inhibidos, interfieren a expensas, con aquellos contenidos de tareas exigentes hacia los cuales se dirige el otro esfuerzo competitivo por captarlos y retenerlos.

La coordinación de multitareas, atender, registrar, asociar, implica actualizar información previamente consolidada a medida que crece el volumen del banco de datos aptos para almacenar, relacionados en conjunto de manera sostenida, al mismo tiempo que es necesario efectuar operaciones de contraste, combinación, análisis y síntesis según las directrices en términos de Goldberg^[6] del Director de orquesta o Cerebro ejecutivo en palabras de Baddeley & Della Sala^[7], el cual tendría entre su rango de operaciones; integrar bajo su dominio las distintas áreas de acceso a estímulos, con las de asociación y estas con las corticales respectivas, y entre ellas. A la par con la entrada y procesamiento de estímulos se activarían subsistemas de almacenamiento según modalidades sensoriales atendidas, actuando en simultáneo y paralelamente de modo coordinado.

Circuitos cerebrales y la sintomatología ansiosa en el paciente con TOC

El control del comportamiento conlleva diferentes niveles de jerarquización, dominios y regiones corticales, a la vez que está mediado por conexiones en redes entre distintas estructuras neuroanatómicas cruzadas por circuitos ventromedial, orbitofrontal, dorsolateral (ejecutivo) y cíngulo anterior (motivacional). Cada acción implica múltiples señales que se producen en cascada a través del cerebro, activando otros nodos a medida que se propagan a través de estaciones asociativas de intermediación entre unas estructuras y otras. Así pues, la función ejecutiva no ha de ser asumida como una entidad unitaria y diferenciada, en tanto se acerca más a un conglomerado de funciones emergentes de la interacción y retroalimentación de

estructuras interconectadas por mensajes de ida y vuelta.

Los pensamientos intrusivos, sean imágenes, impulsos tendientes a la repetición en el paciente, el orden rígido, con carácter ansiógeno de ciertos comportamientos, percibidos por el paciente de modo egodistónico, al cual se asocia la postergación del inicio de una línea de acción, y el no poder sostenerla sin interrupciones a lo largo del tiempo cediendo fácilmente a interferencias de estímulos internos como externos, no únicamente comprende alteraciones corticoestriatales; incluyendo núcleo de acumbens, sino también tálamo corticales (dorsomedial), y estructuras del sistema límbico, cuyo circuitos ofrecen un contexto emocionalmente relevante a la experiencia, postulándose nuevamente la sobreactivación como factor implicado en la etiología de la sintomatología obsesiva^[8].

Rumiación, insomnio y afectación de funciones cognitivas en el paciente con TOC y TDM

La rumia también resulta útil para el abordaje del insomnio crónico como factor de su mantenimiento, un exceso de actividad cognitiva, análisis, planificación, evaluación de escenarios sobre acciones futuras, o replanteamiento de causas hipotéticas, preocupaciones e intrusivos recuerdos de corte negativo previos a la conciliación del sueño parecen contribuir a alteraciones en su estructura, tienen impacto en el reporte subjetivo de la calidad del sueño, y se relacionan con un aumento en la latencia de inicio de conciliación del sueño^{[9]; [10]; [11]; [12]; [13]} pudiendo ser exteriorizado por el paciente; como si se mantuviera la mente encendida, sin poder apagarse, por idas y vueltas sobre lo mismo (pensamientos o ideas sobre un tema reiterado)^{[14]; [15]}.

Por otra parte, conviene aquí anotar que desde el punto de vista de las estrategias metacognitivas; el intento por “apagar”

el botón de encendido y “acallar” los pensamientos, paradójicamente mantiene su curso, el esfuerzo por suprimirlos parece otorgarles mayor fuerza^{[16]; [17]; [18]; [19]}. Este efecto de control irónico, plantea la exigencia de incluir planes alternativos al intento de solo detener los pensamientos.

El insomnio reportado subjetivamente no únicamente es un factor de riesgo inicial sino también mantenedor de quejas de funcionamiento cognitivo, usualmente referidas por los pacientes, también se ha correlacionado con disminución de magnitud moderada para memoria episódica, más dificultad de manipulación y menor retención en memoria de trabajo^[20], tiempos de respuesta más lento en tareas de demanda compleja^{[21]; [22]} aumento del número de errores y omisiones, y menoscabo del control ejecutivo atencional^{[23]; [24]}, deterioro clínicamente significativo en dominios de atención, memoria, y función ejecutiva en pruebas de rendimiento objetivo^{[25]; [26]}, afecta la memoria numérica, prospectiva visual, y el tiempo de reacción. Con una asociación no muy clara, sin alcanzar marcada relevancia estadística; entre el uso de medicamentos hipnóticos, una relación de menos horas de sueño y el deterioro en el rendimiento^[27] sin contar la consecuente fatiga y cansancio diurno de no tener un sueño reparador. Sin duda, el aspecto del sueño es un componente a ser abordado en el diseño del plan de la terapia, habida cuenta, sus efectos por sí solos, pueden ser tan nocivos como las entidades diagnósticas de TOC y TDM en el presente caso.

La hiperexcitación en la activación cognitiva antes del sueño vinculada a procesos metacognitivos se ha relacionado con perturbaciones del sueño^{[28]; [29]; [30]}, perturbaciones percibidas erróneamente, selectivamente atendidas como premonitorias “de un mal sueño” percibidas como amenaza, supervisadas y sobrestimadas en su magnitud^[31] y con ello propiciándose el despliegue de

mecanismos de control inadecuados ante su percepción de pérdida, dándose así lugar a una cascada de eventos auto-anunciados^{[12]; [13]} a razón de sesgos atencionales, de creencias confirmatorias en relación al sueño y consecuentes conductas de seguridad^{[32]; [33]; [34]; [35]; [36]}.

El insomnio puede no únicamente ubicarse en la categoría de síntoma sino también ser causal de malestar tanto ansioso como depresivo, su solo autoreporte ha mostrado que modula además estados afectivos negativos, y a la conectividad funcional de circuitos de la región frontal de la amígdala, afectando la capacidad de autorregulación emocional^[37].

Conectividad cerebral implicada en los mecanismos de rumia en el paciente con TOC y TDM

La queja de no poder “acallar” los pensamientos, podría tener un sustrato neuointeractivo y funcional de base, La Red Por Defecto o en modo predeterminada (MND) del cerebro despliega entre distintos circuitos- corteza del cíngulo posterior, cortex prefrontal ventromedial, dorsolateral- actividad sincronizada en estados que se supone son de reposo, no relacionados a tareas más sí ha acontecimientos autoreferidos o autoconsciencia de interpretación de emociones, recuerdos y pensamientos relacionados al yo. En el paciente esta actividad se hallaría incrementada habiendo un hiper-enfoque en sí mismo en relación a su pasado, anécdotas, imaginación de eventos futuros desatendiendo el mundo exterior. Hecho que podría estar relacionado con disfunciones de la Red de Modo Predeterminado no pudiendo ser desactivada en su hiperexcitación^[38]..

En otras palabras, la red predeterminada copta regiones del cíngulo anterior, laterales de corteza prefrontal media y sus circuitos, incrementando un procesamiento autoreferencial; se activa el cortex prefrontal

ventromedial, dorsomedial^[39] aumentando la significatividad de estímulos negativos en relación o referenciales al yo, en detrimento de la capacidad de control cognitivo de entrada de información no autorelevante,^{[40]; [41]} dificultándose la alternancia con la red orientada a tareas, mermándose con ello la consolidación de memoria de trabajo ligada o volcada a estímulos y objetivos de alcance externos, traducido esto como una deficiencia de control cognitivo de la atención, hallándose asociación de competencia entre la realización en simultáneo de una actividad interna intrusiva y secundaria y una tarea que exige memoria, con la consecuente afectación de esta última^[42].

Rumia depresiva y trastorno depresivo mayor han sido correlacionados con un patrón de conectividad alterado entre regiones del cíngulo anterior y corteza frontomediales^[43], y cortex frontoinsular derecho^[44]. Estados de melancolía se asocian a hiperconectividades de variación conjunta entre cíngulo posterior y cíngulo subgenual en periodos de inactividad^{[45]; [46]} una disminución del nivel de respuesta de oxigenación sanguínea disminuida en regiones corticales anteriores en nexos con un autoenfoco anormalmente aumentado^[47].

Esta ocupación constante involuntaria, distraída con los propios pensamientos, se ha formulado como “mente errante”^{[48]; [49]; [50]; [51]}. Un empuje de resorción de la mente hacia pensamientos angustiantes vueltos al futuro o recreación de dolorosos escenarios pasados; acapara espacio y

recurso atencional que se destinaria a tareas de vigilancia, ubicación temporo-espacial, y detección de claves ambientales ligadas a objetivos orientados en curso, afectándose así, el control ejecutivo^[52] dando lugar a efectos de distracción que repercuten desfavorablemente en el desempeño, y en la ejecución de tareas generando lapsos en la atención sostenida^[53]. Impactando en este caso, la divagación, la auto-abstracción y preocupaciones, negativamente en los procesos de memoria de trabajo, e interfiriendo en el rendimiento de tareas complejas que demandan alta concentración^[54], función ejecutiva, y control ejecutivo atencional^{[55]; [56]}.

En línea con lo anterior, la sobreatención al ‘yo’, el autoenfoco aumentado; muestra de un exacerbado entrapamiento en lo percibido como información autoreferencial -en la hiperactivación prefrontomedial, cíngulo anterior dorsal-, no únicamente se haya relacionada a cuadros de depresión^{[57]; [58]; [59]} y sesgo negativo atencional, sino también con un deterioro en la capacidad de ejercer control sobre los propios procesos cognitivos atencionales^[56].

En resumen, se aborda la rumiación entendiéndola como un estilo de respuesta^[60] subyacente en distintos tipos de trastornos entre ellos TDM recurrente y TOC, como constructo de base para comprender la lógica de inicio y mantenimiento tanto de los síntomas ansiosos como depresivos^{[61]; [62]; [63]}, también como puente de enlace explicativo y a su vez como objetivo de tratamiento.

Resumen

El presente texto aborda las distintas manifestaciones sintomáticas a nivel de funciones cognitivas, correlacionadas con distintas redes neuronales y sus trazados entre nodos, representados por diversas áreas neuroanatomías, mostrando que la fenomenología observable de ambos trastornos cuando se presentan juntos, llega a integrar patrones de conectividad armónicos con unas mismas funciones transdiagnósticas de base, como la rumiación y los pensamientos negativos repetitivos, compatibles con potenciales que

transcurren en serie y en paralelo hiperactivando conjuntamente ciertas zonas cerebrales, cuyos patrones alterados de funcionamiento se develan como el sustrato de base sobre el cual descansan disfunciones a nivel de procesos de control inhibitorio como funciones ejecutivas, memoria operativa y desregulación de la arquitectura del sueño.

Palabras claves: Trastorno obsesivo compulsivo; trastorno depresivo; función ejecutiva; rumiación; insomnio.

Referencias Bibliográficas

1. Papageorgiou, C. C., & Rabavilas, A. D. (2003). Abnormal P600 in obsessive-compulsive disorder. A comparison with healthy controls. *Psychiatry Research*, 119, 133-143.
2. Wiswede, D., Muntel, T. F., Kramer, U. M., & Russeler, J. (2009). Embodied emotion modulates neural signature of performance monitoring. *Plos ONE*, 4(6), ---.
3. Cavabagh, J., Grundler, T., Frank, M., & Allen, J. (2010). Altered cingulate sub-region activation accounts for task related dissociation in ERN amplitude as a function of obsessive-compulsive symptoms. *Neuropsychologia*(48), 2098-2109.
4. Urbistondo, C., Macbeth, G., Kichic, R., & Ibáñez, A. (2011). El modelo frontoestriado del trastorno obsesivo compulsivo: evidencia convergente de estudios de potenciales evocados relacionados a eventos. *Revista Virtual de Facultad de psicología y psicopedagogía de la Universidad del Salvador*, 25(1), 120-133.
5. Ballesteros, S. (2014). La atención selectiva modula el procesamiento de la información y la memoria implícita. *Acción psicológica*, 11(1), 7-20.
6. Goldberg, E. (2002). *El cerebro ejecutivo*. Barcelona: Crítica Drakontos.
7. Baddeley, A., & Della Sala, S. (29 de Oct de 1996). Working Memory and Executive Control [and Discussion]. (T. W. Robbins, & A. Baddeley, Edits.) *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 351(1346), 1397-1404.
8. Soto Añari, M. (2002). Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo compulsivo. *Revista de psicología*, 2(1), 61-68.
9. Kuisk, L. A., Bertelson, A. D., & Walsh, J. K. (1989). Presleep cognitive hyperarousal and affect as factors in objective and subjective insomnia. *Perceptual and Motor Skills*, 69, 1219-1225.
10. Lichstein, K. L., & Rosenthal, T. L. (1980). Insomniacs perceptions of cognitive versus somatic determinants of sleep disturbance. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 105-107.
11. Harvey, A. G. (2000). Pre-sleep cognitive activity in insomnia: A comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 275-286.
12. Harvey, A. G. (Aug de 2002). A cognitive model of nsomnia. *Behaviour research and therapy*, 40(8), 869-93.
13. Harvey, A. G. (2002). Trouble in bed: The role of pre-sleep worry and intrusions in the maintenance of insomnia. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 16(2), 161-177.
14. Borkovec, T. D., Robinson, E., Pruzinsky, T., & DePree, J. A. (1983). Preliminary exploration of worry: Some characteristics and processes. *Behavior Research and Therapy*, 21, 9-16.

15. Borkovec, T. D. (1979). Pseudo (experiential)-insomnia and idiopathic (objective) insomnia: Theoretical and therapeutic issues. *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 2, 27-55.
16. Wegner, D. M., Schneider, D. J., Carter, S. R., & White, T. L. (1987). Paradoxical effects of thought suppression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 53, 5-13.
17. Wegner, D. M., Erber, R., & Zanakos, S. (1993). Ironic Processes in the mental control of mood and mood-related thought. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 1093-1104.
18. Salkovskis, P. M. (1989). Cognitive-behavioral factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behaviour Research and Therapy*, 27, 677-682.
19. Salkovskis, P. M., & Campbell, P. (1994). Thought suppression induces intrusion in naturally occurring negative intrusive thoughts. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 1-8.
20. Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (Feb de 2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 83-94.
21. Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Strijers, R. L., & Van Someren, E. J. (2008). Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy. *Journal of sleep research*, 17(3), 335-343.
22. Hauri, P. J. (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta neurologica Belgica*, 97(2), 113-117.
23. Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E. O., Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D. Vgontzas, A. N. (Apr de 2010). Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep*, 33(4), 459-465.
24. Liu, H., Wang, D., Li, Y., Li, Z., Zhang, Y., Lei, F., Tang, X. (Jun de 2014). Examination of daytime sleepiness and cognitive performance testing in patients with primary insomnia. *PloS one*, 9(6).
25. Fortier-Brochu, E., & Morin, C. M. (2014). Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep*, 37(11), 1787-1798.
26. Li, Y., Liu, H., Weed, J. G., Ren, R., Sun, Y., Tan, L., & Tang, X. (Aug de 2016). Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia. *Sleep medicine*, 24, 124-130.
27. Kyle, S. D., Sexton, C. E., Feige, B., Luik, A. L., Jane, J., Saxena, R., Spiegelhalter, K. (2017). Sleep and cognitive performance: cross-sectional associations in the UK Biobank. *Sleep medicine*, 38, 85-91.
28. Palagini, L., Mauri, M., Dell'Osso, L., Riemann, D., & Drake, C. L. (Sep de 2016). Trait-and pre-sleep-state-dependent arousal insomnia disorders: what role may sleep reactivity and sleep-related metacognitions play? A pilot study. *Sleep medicine*, 25, 42-48.
29. Fichten, C. S., Libman, E., Creti, L., Amsel, R., Tagalakakis, V., & Brender, W. (1998). Thoughts during awake time in older good and poor sleepers-the self-statement test: 60+. *Cognitive Therapy and Research*, 22, 1-20.
30. Jansson, M., & Linton, S. J. (Mar de 2007). Psychological mechanisms in the maintenance of insomnia: arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Behaviour research and therapy*, 45(3), 511-521.
- [31] Harvey, A. G., & Tang, N. K. (2012). (Mis)perception of sleep in in-

- somnia: a puzzle and resolution. *Psychological bulletin*, 138(1), 77-101.
32. Norell-Clarke, A., Jansson-Frojmark, M., Tillfors, M., Harvey, A. G., & Linton, S. J. (Mar de 2014). Cognitive processes and their association with persistence and remission of insomnia: findings from a longitudinal study in the general population. *Behaviour research and therapy*, 54, 38-48.
 33. Yang, C. M., Lin, S. C., & Cheng, C. P. (Oct de 2013). Transient insomnia versus chronic insomnia: a comparison study of sleep-related psychological/behavioral characteristics. *Journal of clinical psychology*, 69(10), 1094-1094.
 34. Williams, J., Roth, A., Vathauer, K., & McCrae, C. (Feb de 2013). Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia. *Chest*, 554-565.
 35. Espie, C. A. (2007). Understanding insomnia through cognitive modelling. *Sleep medicine*, 4, 3-8.
 36. Ogundele, A., Ighoroje, M., & Abayomi, O. (2017). Insomnia and Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep among Elderly Persons in Abeokuta, Nigeria. *International Journal of Clinical Psychiatry*, 25-31.
 37. Klumpp, H., Hosseini, B., & Phan, K. L. (2018). Self-Reported Sleep Quality Modulates Amygdala Resting-State Functional Connectivity in Anxiety and Depression. *Front in Psychiatry*, 29(9), 220.
 38. Marques, D. R., Gomes, A. A., Clemente, V., dos Santos, J. M., & Duarte, I. C. (2018). Self-referential dysfunction and default-mode hyperactivation in psychophysiological insomnia patients: A case-control fMRI study. *Journal of Psychophysiology*, 32(3), 140-155.
 39. Lemogne, C., Mayberg, H., Bergouignan, L., Volle, E., Delaveau, P., Lhéricy, S., Fossati, P. (Jul de 2010). Self-referential processing and the prefrontal cortex over the course of depression: a pilot study. *Journal of affective disorders*, 124(I-II), 196-201.
 40. Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S., & Fossati, P. (January de 2012). Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136(1-2), e1-e11.
 41. Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *106(6)*, 1942-1947.
 42. Bonhage, C., Weber, F., Exner, C., & Kanske, P. (15 de February de 2016). Thinking about thinking: Neural mechanisms and effects on memory. *NeuroImage*, 127, 203-214.
 43. Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., & Yao, S. (2012 de April de 2012). Evidence of Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment Naive Major Depression Patients. *Biological Psychiatry*, 71(7), 611-617.
 44. Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E., & Gotlib, I. H. (Aug de 2011). Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological psychiatry*, 70(4), 327-333.
 45. Berman, M. G., Peltier, S., Evan Nee, D., Kross, E., & Deldin, P. J. (October de 2011). Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 548-555.
 46. Hamilton, J. P., Farmer, M., Fogelman, P., & Gotlib, I. H. (Aug de 2015). Depressive Rumination, the Default-Mo-

- de Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*, 78(4), 224-230.
47. Grimm, S., Jutta, E., Boesiger, P., Schuepbach, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2011). Reduced negative BOLD responses in the default mode network and increased self-focus in depression. *12(8)*, 627-637.
 48. Smallwood, J., & Andrews-Hanna, J. (2013). Not all minds that wander are lost: the importance of a balanced perspective on the mind-wandering state. *Front Psychol*, 4(441).
 49. Kucyi, A. (3 de Jul de 2017). Just a thought: How mind-wandering is represented in dynamic brain connectivity. *NeuroImage*, 1053-8119.
 50. Gruberger, M., Ben-Simon, E., Levkovitz, Y., Zangen, A., & Hendler, T. (Jun de 2011). Towards a neuroscience of mind-wandering. *Frontiers in human neuroscience*, 5(56).
 51. Christoff, K., Irving, Z. C., Fox, C. R., & Andrews-Hanna, J. R. (2016). Mind-wandering as spontaneous thought: a dynamic framework. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 718-731.
 52. McVay, J. C., & Kane, M. J. (Mar de 2010). Does mind wandering reflect executive function or executive failure? Comment on Smallwood and Schooler (2006) and Watkins (2008). *Psychological bulletin*, 136(2), 188-197.
 53. Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (Jul de 2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience*, 9(7), 971-978.
 54. Kane, M. J., Brown, L. H., McVay, J. C., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I., & Kwapil, T. R. (Jul de 2007). For whom the mind wanders, and when: an experience-sampling study of working memory and executive control in daily life. *Psychological science*, 18(7), 614-621.
 55. Robinson, M. K., Gath, K. I., & Unsworth, N. (2017). The neurotic wandering mind: An individual differences investigation of neuroticism, mind-wandering, and executive control. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 70(4), 649-663.
 56. Hawkins, G. E., Mittner, M., Boekel, W., Heathcote, A., & Forstmann, B. U. (3 de December de 2015). Toward a model-based cognitive neuroscience of mind wandering. *Neuroscience*, 310, 290-305.
 57. Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Ueda, K., Suzuki, S., & Shigetoyamawaki. (Apr de 2010). Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *Journal of Affective Disorders*, 122(I-II), 76-85.
 58. Johnson, M. K., Nolen-Hoeksema, S., Mitchell, K. J., & Levin, Y. (2009). Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4, 313-327.
 59. Grimm, S., Jutta, E., Boesiger, P., Schuepbach, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2011). Reduced negative BOLD responses in the default mode network and increased self-focus in depression. *12(8)*, 627-637.
 - Nolan, S. A., Roberts, J. E., & Gotlib, I. H. (1998). Neuroticism and ruminative response style as predictors of change in depressive symptomatology. *Therap cognitivoy and Research*, 22(5), 445-455.
 - Dickson, K. S., Ciesla, J. A., & Reilly, L. C. (September de 2012). Rumination, Worry, Cognitive Avoidance and Behavioral Avoidance: Examination

- of Temporal Effects. *Behavior Therapy*, 43(3), 629-640.
62. Watkins, E., Moulds, M., & Mackintosh, B. (2005). Comparisons between rumination and worry in a non-clinical population. *Behaviour Research and Therapy*, 43(12), 1577-1585.
63. Watkins, E., Moulds, M., & Mackintosh, B. (2005). Comparisons between rumination and worry in a non-clinical population. *Behaviour Research and Therapy*, 43(12), 1577-1585.

Correspondencia:
Carlos Minotta-Valencia
psiquikam@hotmail.com;
carlos.minotta@udea.edu.co;
+57 3233578494

Correlato Entre Hallazgos Neurológicos Y Sintomatología Neuropsiquiátrica En La Demencia Frontotemporal De Variante Conductual: Revisión Sistemática.

Correlation Between Neurological Findings And Neuropsychiatric Symptoms In Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Systematic Review

Consuelo Sepúlveda-Ibarra¹

Introduction. Within Frontotemporal Dementia (FTD), Behavioral variant (BvFTD) is the most prevalent, is associated with a marked alteration in behavior and emotional regulation. **Objective.** Describes the neuroanatomical correlate in subjects with BvFTD and the neuropsychiatric clinical characteristics described in them. **Methodology.** A systematic review of articles published between 2013 and 2018 has been carried out, in relation to the BvFTD, in databases in english and spanish that meet the inclusion criteria. **Results.** The BvFTD is associated with a hypofunction in the areas of the prefrontal cortex, cingulate cortex and others. Apathy and disinhibition are the main symptomatology of study. **Conclusions.** There is a lack of updated articles that describe neuropsychiatric characteristics along with their imaging description in this population that favors the development of medical and non-medical approaches.

Key words: frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, neuropsychiatry .
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 49-58

Introducción

El mundo vive un cambio demográfico caracterizado por un aumento en el envejecimiento de la población. La OMS⁽¹⁾,

estima que las personas de 60 años o más pasarán de 900 millones en 2015 a 2100 millones en 2050, representando el 25% de la población en América Latina. Con esto, patologías crónicas no transmisibles de la

Aceptado: 19/03/2020

Recibido: 10/12/2020

El Autor declara no tener ningún conflicto de interés.

¹. Fonoaudióloga, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica Silva Henríquez,

Esfera psiquiátrica van en aumento, siendo los Trastornos neurocognitivos mayores⁽²⁾, también conocidos como Demencias, uno de los de mayor prevalencia⁽³⁾⁽⁴⁾.

Las Demencias son un síndrome clínico causado por una degeneración neuronal, caracterizadas por un deterioro de habilidades cognitivas y de autovalencia en las actividades de la vida diaria. La de mayor incidencia es la debido a Enfermedad de Alzheimer (EA)⁽⁵⁾⁽⁶⁾, mientras que dentro de las Demencias Frontotemporales (DFT), la de mayor frecuencia es la Demencia Frontotemporal de variante conductual (DFTvc)⁽⁷⁾.

La DFTvc es un tipo de demencia de inicio temprano, comúnmente definida antes de los 65 años, parte del grupo de trastornos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT), donde también se encuentran la Enfermedad de Pick⁽⁸⁾ y otras variantes de la DFT como lo son la Afasia Progresiva Primaria (APP)⁽⁹⁾ y sus subtipos semántica (APPvs), no fluente (APPvnf) y logopénica (APPvl)⁽¹⁰⁾.

Las personas con DFTvc⁽¹¹⁾ se caracterizan por presentar severos cambios, de manera insidiosa, en la personalidad y comportamiento⁽¹²⁾ en ausencia de otras causas que pudieran originarlo, debido a una disfunción en circuitos que conectan entre sí las zonas orbitofrontal, dorsolateral y medial de la corteza prefrontal y estructuras subcorticales como los núcleos de la base y tálamo⁽¹³⁾, los cuales a su vez mantienen conexión con los lóbulos temporal y parietal.

Los perfiles de comportamiento apuntan a la desinhibición, presencia de apatía, depresión, alucinaciones, entre otros síntomas, los cuales fueron definidos por el Consorcio internacional de criterios diagnósticos para la DFTvc⁽¹¹⁾, el cual está basado en la tipificación de posible, probable o definitiva, según la cantidad de criterios con los que cumpla.

Para poder establecer un diagnóstico preciso, el proceso de evaluación resulta

relevante, el cual está basado en la valoración cognitiva, a través de instrumentos de screening donde se ha comprobado que el Minimal State Examination (MMSE)⁽¹⁴⁾, pese a ser el más ampliamente difundido en su categoría, no es sensible para la detección de DFTvc⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾, a diferencia del Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)⁽¹⁷⁾, el cual en sus diferentes versiones ha demostrado sensibilidad para la discriminación entre EA y DFTvc⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. Adicionalmente a lo anterior, el uso de baterías de evaluación neuropsicológicas más precisas son importantes para delimitar las dificultades a nivel de funcionamiento ejecutivo y de otros dominios cognitivos que permitan establecer diagnósticos diferenciales. El uso de la Frontal Assessment Battery (FAB)⁽²¹⁾, Torre de Londres⁽²²⁾ o Tarjetas de clasificación de Wisconsin⁽²³⁾, por nombrar sólo algunas, podrían ser de utilidad. Por otro lado, para las características neuropsiquiátricas, el Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁽²⁴⁾ que, precisamente, permite constatar la presencia de síntomas neuropsiquiátricos mediante el reporte de un familiar y/o cuidador, es de uso frecuente para tal fin.

El objetivo de la presente revisión es determinar el correlato existente entre los hallazgos neuroanatómicos y la sintomatología neuropsiquiátrica presente en la DFTvc.

Metodología

En octubre 2018 se realizó una búsqueda sistemática de bibliografía, según las directrices PRISMA⁽²⁵⁾, en las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus en idiomas inglés y español, de reportes publicados entre 2013 y 2018, utilizando los siguientes operadores de búsqueda con los operadores booleanos AND y OR: Behavioral Variant Frontotemporal Dementia, neural correlates, clinical correlates y neuropsychiatric symptoms.

A través de su título y resumen se

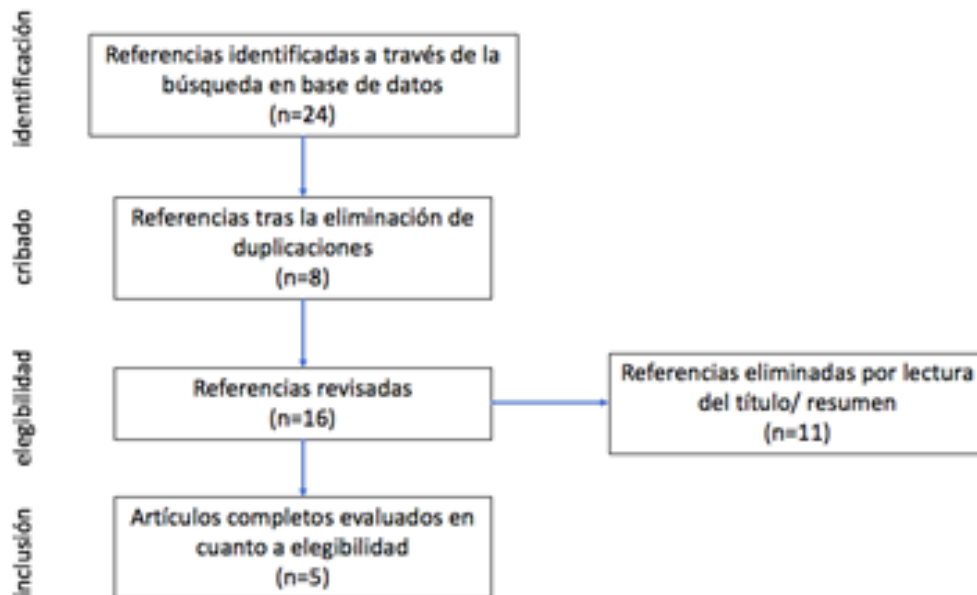
identificaron e incluyeron los artículos en donde (a) se evaluara a través de neuroimagen los hallazgos neuroanatómicos de la DFTvc y (b) se describiera sintomatología neuropsiquiátrica de los sujetos evaluados a través de neuroimagen.

Se excluyeron los estudios de caso único, otras revisiones sistemáticas o trabajos que no presentasen un diseño experimental (Figura).

La información de los trabajos elegidos,

se traspasó a un documento en Microsoft Word, donde se compiló la siguiente información: título, autores, año de publicación, objetivos, tamaño de la muestra, evaluación de neuroimagen utilizada, hallazgos neuroanatómicos y sintomatología neuropsiquiátrica estudiada.

Figura. Fases de la revisión sistemática



Resultados

Tras la revisión en buscador electrónico, se obtuvo un total de 24 referencias: 4 en Web Of Science, 7 en PubMed y 13 en Scopus, todas en inglés. Se excluyeron 8 artículos por ser duplicaciones. Los 16 trabajos resultantes fueron revisados considerando los criterios

de inclusión y de exclusión, a partir de lo cual se descartaron 1 por ser una revisión, 2 por ser trabajos no experimentales, 3 por no analizar sintomatología neuropsiquiátrica y 5 por no utilizar evaluación imagenológica. Finalmente, 5 artículos fueron considerados elegibles y se incluyeron en esta revisión sistemática (Tabla 1).

Tabla 1. Características del estudio y sociodemográficas de la muestra

	Objetivo del estudio	Participantes	Edad media (años)	Años de escolaridad	Valoración neuropsiquiátrica	Valoración cognitiva
Fernández-Matarrubia, M. et al.	Comparar el perfil de apatía clínica de los pacientes con DFTvc y EA y analizar la relación entre la apatía y el metabolismo cerebral medido mediante PET con F-18 fluorodeoxyglucosa (FDG-PET).	n= 114 G. control: 30 DFTvc: 42 Alzheimer: 42	67.1 ±11.3 71.6 ±8.3 76.3 ±6.9	9.3 ±3.9 8.0 ±4.9 8.1 ±5.1	NPI-apatía: 9.43 ±4.42 5.39 ±5.27	MMSE: 27.54 ±2.06 22.86 ±5.89 21.24 ±5.33
Santamaría-García, H. et al.	Analizar correlatos neurocognitivos de pacientes con DFTvc que debutaron con apatía o desinhibición como primer síntoma de la enfermedad.	n= 64 G. control: 30 DFTvcA: 34 DFTvcD:	60.1 ±6.55 58.0 ±7.43 57.0 ±8.64	13.22 ±4.8 13.68 ±4.3 14.67 ±3.7	FrSBe total: NE 48.4 ±31.4 47.8 ±27.7	MMSE: 27.4 ±2.1 22.7 ±6.5 23.7 ±4.5
Jung, N-Y. et al.	Determinar si las manifestaciones neuropsiquiátricas de PiB(-) Demencia vascular subcortical y DFTvc difieren.	n=79 DFTvc: 31 D. Vascular: 48	63.7 ±7.7 71.8 ±7.2	12.7 ±4.2 8.5 ±4.8	CGA-NPI Sin resultados	MMSE: 21.0 ±6.0 21.6 ±4.4
Vermeiren, Y. et al.	Determinar el daño en la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica en DFT en comparación con EA.	n=30 G. control: 10 DFT: 10 Alzheimer: 10	Sin datos	Sin datos	NPI Sin resultados	Sin datos
Powers, J. et al.	Relacionar los cambios en la anisotropía fraccional asociada a la DFTvc con las medidas de apatía y desinhibición.	n=45 G. control: 34 DFTvc: 11	62.8 ±1.4 60.5 ±2.0	Sin datos	NPI Sin resultados	MMSE 25.0 ±1.4

Frecuencia de estudio de sintomatología neuropsiquiátrica

De los artículos seleccionados entre los años 2013 y 2018: 1 fue realizado en 2014, 3 en 2016 y 1 en 2018. De ellos, 1 se llevó a cabo en Estados Unidos, 1 en España, 1 en los países de América Latina, Buenos Aires, Chile y Colombia, 1 en Bélgica y 1 en Korea.

Pruebas de neuroimagen utilizadas

De los artículos seleccionados, en 1 se utilizó Tomografía por Emisión de Positrones (PET), 1 Morfometría Basada en Vóxel (VBM), 1 variados métodos como Resonancia Magnética estructural (MRI), Tomografía Computarizada (TC), Tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT)

o Tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) y en 2 sólo MRI.

Sintomatología neuropsiquiátrica y hallazgos neurológicos

De los 5 reportes, 3 de ellos analizaron la presencia de apatía y desinhibición como objetivo de estudio, por ser sintomatología prevalente y de inicio temprano en las DF-Tvc. Se observó a la apatía como uno de los síntomas más severos⁽²⁶⁾. Al respecto, estudios concuerdan en la menor activación de zonas de la corteza prefrontal y de corteza cingulada⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Correlato entre apatía y hallazgos neuroanatómicos

	Hallazgos neuroanatómicos
Fernández-Matarrubia, M. et al.	Menor metabolismo en prefrontal lateral izquierda (AB 6, 8, 45), prefrontal medial izquierdo/ cingulado anterior (AB 10, 32), orbitofrontal lateral izquierdo (AB 10, 11) y corteza insular anterior izquierda (AB 13)
Santamaría-García, H. et al.	Valores reducidos de VBM en corteza prefrontal dorsolateral derecha, corteza orbitofrontal bilateral, corteza cingulada anterior bilateral y núcleo caudado bilateral
Powers, J. et al.	Reducción en valores de ansiotropía fraccional en porción temporal del fascículo uncinado izquierdo.

Los niveles de apatía encontrado en la DF-Tvc eran mayores en comparación con las personas con EA⁽²⁷⁾.

Por otro lado, al analizar el síntoma de desinhibición⁽²⁸⁾, se obtuvieron valores reducidos de VBM en corteza prefrontal

dorsolateral derecha, corteza orbitofrontal derecha, corteza cingulada anterior bilateral, giro temporal superior izquierdo, núcleo caudado bilateral, regiones fronto mediales bilaterales e ínsula bilateral. Por su parte, un análisis de regresión se relacionó con la frecuencia de severidad de la desinhibición,

observando reducción en los valores de la anisotropía fraccional en corona radiada derecha⁽²⁹⁾.

Al evaluar áreas que estuviesen involucradas en la generación de ambos síntomas, se observó una sobreposición en núcleo caudado derecho, corteza cingulada izquierda e ínsula bilateral⁽²⁸⁾.

Hallazgos neuroquímicos

Uno de los trabajos realizó análisis neuroquímicos de neurotransmisores⁽³⁰⁾ en cerebros post mortem, encontrando que para todas las regiones cerebrales analizadas, los pacientes con DFT tuvieron las proporciones más bajas de MHPG/ NA (3-methoxy-4-hydroxifenilglicol; metabolito de (nor) adrenalina), indicativas de rotación noradrenérgica catabólica, en comparación con EA, observándose las diferencias más pronunciadas en las Áreas de Brodmann AB6, AB9, AB10, AB11, AB24, amígdala e hipocampo.

Discusión

La DFTvc es un tipo de demencia de alta prevalencia dentro del espectro de las DFT⁽⁷⁾, la cual se caracteriza por la presencia de alteraciones de comportamiento, determinadas por sintomatología neuropsiquiátrica, tal como lo detallan los criterios diagnósticos actuales⁽¹¹⁾. El bajo número de estudios encontrado respecto al establecimiento de correlatos entre hallazgos neuroanatómicos y la sintomatología principal de naturaleza neuropsiquiátrica, da cuenta de una realidad que es visible en la clínica, donde se aprecia un desconocimiento y consecuente subdiagnóstico de esta patología⁽³¹⁾, en contraste a otros cuadros demenciales. Estudios sobre trastornos neuropsiquiátricos están concentrados en demencia tipo Alzheimer⁽³²⁾⁽³³⁾, por ser la más prevalente e incidente en la población mundial. Este hecho, impediría que el estudio en relación al abordaje médico y

farmacológico pudiese encontrar mayor respuesta para la intervención de este tipo de demencia temprana.

Los hallazgos de los estudios presentados, concuerdan con evidencia previa descrita en la literatura, donde diferentes subdivisiones de la corteza prefrontal, corteza cingulada y circuitos neurales relacionados, presentan atrofia que justificaría sintomatología clínica observada a nivel de regulación de comportamiento⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

La apatía parece ser un síntoma estudiado en la descripción de la DFTvc⁽³⁶⁾, siendo el NPI un instrumento válido⁽³⁷⁾ y, por ello, de alta frecuencia de uso para la valoración de sintomatología neuropsiquiátrica de personas con demencia.

El presente trabajo que pretende entregar información sistematizada sobre los correlatos neuroanatómicos de la DFTvc y su sintomatología neuropsiquiátrica, no se encuentra exenta de limitaciones. No fue calificada la calidad metodológica de los artículos revisados. A pesar de haber realizado una exhaustiva búsqueda electrónica en bases de datos confiables, es posible que algunos artículos no hayan sido identificados por no estar publicados en los medios digitales consultados.

En conclusión, se ha presentado información actualizada respecto a la sintomatología neuropsiquiátrica presente en la DFTvc, poniendo en evidencia el escaso número de datos recientes al respecto. Este hecho podría tener implicancias en la descripción teórica del cuadro, en consecuencia, del proceso diagnóstico y el abordaje médico de la patología, ya que se requiere de esta información actualizada para mejorar los lineamientos terapéuticos, por ejemplo, farmacológicos que han sido desarrollados a la actualidad para su manejo, así como también el manejo no médico de la conducta y emoción. Esto demuestra la necesidad de centrar los estudios en demencias diferentes al Alzheimer.

Resumen

Introducción. Dentro de las Demencias Frontotemporales (DFT), la variante conductual (DFTvc) es la de mayor prevalencia, estando asociada a una marcada alteración a nivel de comportamiento y regulación emocional. Objetivo. Describir el correlato neuroanatómico en sujetos con DFTvc y las características clínicas neuropsiquiátricas descritas en ellos. Metodología. Se ha realizado una revisión sistemática de artículos publicados entre 2013 y 2018, en relación a la DFTvc, en bases de datos en inglés y español que cumplieran con los criterios de inclusión definidos. Resultados. La DFTvc se asocia a una hipofunción en las zonas de la corteza prefrontal, corteza cingulada, entre otros. La apatía y desinhibición son la principal sintomatología de estudio. Conclusiones. Existe una falta de artículos actualizados que describan las características neuropsiquiátricas junto a su descripción imagenológica en esta población que favorezcan el desarrollo de avances médicos y no médicos de abordaje.

Palabras clave: demencia frontotemporal, atrofia lobar frontotemporal, neuropsiquiatría

Referencias Bibliográficas

1. OMS (2016). Acción multisectorial para un envejecimiento saludable basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud. 69^a Asamblea Mundial de la Salud
2. American Psychiatric Association (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ta ed.). Washington, DC, USA.
3. Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. & Ferri, C.P. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 63-75
4. Prince, M., Ali, G-C., Guerchet, M., Prina, A.M. & Albanese, E. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2016; 8:23
5. Brookmeyer, R., Evans, D.A., Hebert, L., Langa, K., Heeringa, S.G., Plassman, B. & Kukull, W. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 61-73
6. Fiest, K.M., Roberts, J.I., Maxwell, C.J., Hogan, D.B., Smith, E.E., Frolkis, A. et al. The prevalence and incidence of Dementia due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43: 51-82
7. Hoggan, DB., Jetté, N., Fiest, K.M., Roberts, J.I., Pearson, D., Smith, E.E. et al. The prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43: 96-109
8. Takeda, N., Kishimoto, Y. & Yokota, O. (2012). Pick's Disease. En Ahmad, Sh. (Ed.), *Neurodegenerative Diseases*. New York, USA: Springer.
9. Rabinovici, G.D. & Miller, B.L. Frontotemporal Lobar Degeneration. *Epi-*

- demology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs*. 2010; 24: 375-398
10. Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76: 1006-1011
 11. Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134: 2456-77
 12. Liu, W., Miller, B.L., Kramer, J.H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R. et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2004; 62: 742-748
 13. Lanata, S.C. & Miller, B.L. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 501-511
 14. Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-198
 15. Freitas, S., Simoes, M., Alves, L., Duro, D. & Santana, I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Frontotemporal Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012; 25: 146-154
 16. Coleman, K.K., Coleman, B.L., McKinley, J.D., Pasternack, S.H. & Finger, E.C. Detection and Differentiation of Frontotemporal Dementia and Related Disorders From Alzheimer Disease Using the Montreal Cognitive Assessment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30: 258-263
 17. Mathuranath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W. & Hodges, J.R. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000; 55: 1613-1620
 18. Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. & Hodges, J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21: 1078-1085
 19. Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E. & Hodges, J.R. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 36: 242-250
 20. Sarasola, D., Calcagno, M., Sabe, L., Caballero, A. y Manes, F. Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination en Español para el Diagnóstico de Demencia y para la diferenciación entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Frontotemporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*. 2004; 4: 1-11
 21. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. & Pillon, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55: 1621-1626
 22. Shallice, T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982; 298: 199-209
 23. Grant, D.A. & Berg, E.A. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol*. 1948; 38: 404-411
 24. Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. & Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44: 2308-

- 2314
25. Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanations and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009; 62: e1-34
 26. Jung, N.Y., Kim, H.J., Kim, S., Seo, S.W, Kim, E.J. & Na, D.L. Neuropsychiatric characteristics of PiB-negative subcortical vascular dementia versus behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016; 67: 86-91
 27. Fernández-Matarubia, M., Matías-Guiu, J.A., Cabrera-Martín, M.N., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Carreras, J.L. & Matías-Guiu, J. Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33: 141-150
 28. Santamaría-García, H., Reyes, P., García, A., Baéz, S., Martínez, A., Santacruz, J.M. et al. First Symptoms and Neurocognitive Correlates of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016; 54: 957-970
 29. Powers, J.P., Massimo, L., McMillan, C.T., Yushkevich, P.A., Zhang, H., Gee, J.C. & Grossman, M. White Matter Disease Contributes to Apathy and Disinhibition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Cogn Behav Neurol*. 2015; 27: 206-214
 30. Vermeiren, Y., Janssens, J., Aerts, T., Martin, J.J., Sieben, A., Van Dam, D. & De Deyn, P.P. Brain Serotonergic and Noradrenergic Deficiencies in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Compared to Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016; 53: 1079-1096
 31. Shinagawa, Sh., Catindig, J., Block, N.R., Miller, B. & Rankin, K. When a Little Knowledge Can Be Dangerous: False-Positive Diagnosis of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia among Community Clinicians. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016; 41: 99-108
 32. Hu, X., Meiberth, D., Newport, B. & Jessen, F. Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015; 12: 266-277
 33. Bruen, P.D., McGeown, W.J., Shanks, M.F. & Venneri, A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131: 2455-2463
 34. Rosen, H.J., Gorno-Tempini, M.L., Goldman, W.P., Perry, R.J., Schuff, N., Weiner, M. et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 2002; 58: 198-208
 35. Tekin, S. & Cummings, J.L. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res*. 2002; 53: 647-654
 36. Liu, W., Miller, B.L., Kramer, J.H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R. et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2004; 62: 742-748
 37. Lai, C. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1051-1061.

Correspondencia.
Consuelo Sepúlveda Ibarra
Doctor Johow 956, depto. 504. Ñuñoa.
Santiago, Chile
E-mail: cv.sepulvedai@gmail.com
Fono: +56 9 96909623

Ingeniería Tisular Para Regeneración Nerviosa: Una Revisión

Tissue Engineering For Nervous Regeneration: A Review

Verónica Guardo-Gómez¹, María Alexandra Fajardo-Perdomo¹, Ana L. Muñoz², Lina A. Gómez³

Introduction: This article presents advances in regenerative medicine aimed at the regeneration of nervous and neuronal tissue, focusing on regeneration of neurons, axons and nerve regeneration. We will review the techniques that currently exist, the most used or promising, in the search of advances to regenerate this type of tissues. **Objective:** With this review we want to describe the current knowledge about regenerative medicine and tissue engineering oriented to nerve tissue repair. **Methodology:** To carry out this review, a search of articles was carried out between 2007 and 2018, the search was restricted to the articles that they included within their keywords; Tissue Engineering, Neurodegenerative Diseases, Regenerative Medicine, Axonal Regeneration, Neuronal Regeneration, Tissue Regeneration. We will mention about techniques such as implantation. **Conclusions:** with this review we could observe that most of the mentioned techniques work better when combined, taking advantage of each one to promote a greater regeneration of the different tissues.

Key words: Tissue Engineering, Neurodegenerative Diseases, Regenerative Medicine
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 59-69

Introducción

A nivel mundial, la carga de trastornos neurológicos se ha incrementado en los

últimos 25 años debido al envejecimiento de la población, a pesar de la disminución en las tasas de mortalidad por accidentes cerebrovasculares y trastornos neurológicos

Aceptado: 19/03/2020

Recibido: 13/12/2018

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

1. Estudiantes de Ingeniería Biomédica. Universidad Antonio Nariño. Bogotá. Colombia.
2. Grupo de Biología Celular y Funcional e Ingeniería de Biomoléculas. Facultad de Ciencias. Universidad Antonio Nariño. Bogotá. Colombia.
3. Centro de Investigación Biomédica (Cibus). Facultad de Medicina. Universidad de la Sabana. Chía. Cundinamarca. Colombia

transmisibles.¹

En el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos adultos, la mayoría de los axones lesionados no se regeneran, mientras que a nivel del sistema nervioso periférico (SNP) la regeneración de axones a larga distancia y la recuperación funcional sustancial pueden ocurrir. Tanto las moléculas extracelulares como la capacidad de crecimiento intrínseca de la neurona influyen en el éxito regenerativo.² Algunas lesiones de la médula espinal y de los nervios periféricos alteran la calidad de vida de los pacientes que las padecen.^{3,4}

El desarrollo de técnicas de regeneración de tejidos del sistema nervioso tiene como objetivo proveer métodos para reparación funcional y restauración de la función motora y sensorial.^{6,7} Para regenerar nervios periféricos se ha probado el trasplante de las células de Schwann como una alternativa, quienes sintetizan y secretan factores neurotróficos, moléculas de adhesión L1 y matriz extracelular para guiar y promover el crecimiento axonal y mielinización.^{5,8,9} También se ha demostrado que la aplicación de terapias moleculares combinada con terapias celulares y andamios o scaffolds (en inglés) de biomateriales en el sistema nervioso central ha incrementado el entendimiento de los requerimientos y condiciones adecuadas para la reparación de la médula espinal.¹⁰

Además, se ha usado el trasplante de células madre (incluso las inducidas pluripotentes), basándose en su habilidad de autorrenovación y proliferación, así como su plasticidad.^{11,12} Aunque el uso de células madre puede contribuir a mantener la homeostasis celular y acelerar la cicatrización también se han asociado a la génesis de tumores, la metástasis y otras enfermedades.¹³

El uso de terapias de medicina regenerativa que promuevan la regeneración nerviosa se han convertido en estrategias prometedoras.

Estos procedimientos se basan en el uso de células madre, diferentes tipos de andamios, materiales y moléculas bioactivas que serán abordados en esta revisión.

Soportes usados en regeneración nerviosa

Las lesiones de nervios periféricos son un problema clínico global, por su significativo efecto sobre la calidad de vida de los pacientes, por esto, han surgido estrategias encaminadas a reparar dichas lesiones y entre estas están los injertos, que a su vez han presentado una evolución tanto de los materiales utilizados como de su estructura. Se utilizaron en principio los injertos compuestos de materiales naturales provenientes de tejidos autólogos, alogénicos y xenogénicos, después como alternativa se utilizaron materiales como polímeros derivados de componentes de la matriz extracelular, polisacáridos y proteínas; con respecto a la estructura, al inicio se construían estructuras bidimensionales y actualmente se han elaborado compuestos de estructura tridimensional (3D). Existen estudios en los que han utilizado autoinjertos de nervios para reparar grandes defectos de nervios periféricos, sin embargo, debido a las fuentes limitadas de autoinjertos y a la inevitable pérdida sensorial del área donadora después de obtener injerto nervioso, se hace difícil satisfacer el creciente requerimiento de reparar daños nerviosos periféricos.^{14,15}

Muchos investigadores han intentado desarrollar biomateriales más efectivos para crear alternativas a los injertos y promover la regeneración nerviosa, las estructuras que recrean el microambiente en 3D para ayudar al crecimiento y regeneración del tejido reciben el nombre de andamios, soportes o scaffolds, que deben cumplir con características como flexibilidad, biocompatibilidad y resistencia al colapso estructural durante la implantación.^{9,16,17}

Guan S y colaboradores usaron tejido neural embrionario y diseccionaron muestras

del hipocampo de ratas Sprague-Dawley, fabricaron mediante liofilización andamios porosos de quitosano (Cs)/gelatina (Gel) que contenían ácido hialurónico (HA) y sulfato de heparán (HS), posteriormente los ensayos de viabilidad celular, microscopía electrónica de barrido y microscopía de fluorescencia revelaron que la presencia de HA y HS en los andamios promovió significativamente la adhesión de las células progenitoras y del tallo neural (NS/PC) y apoyó el crecimiento a largo plazo en el entorno tridimensional y diferenciación mutilinaje con una diferenciación neuronal. Concluyendo que los andamiajes compuestos de Cs/Gel/HA/HS eran adecuados para la adhesión, supervivencia y crecimiento de las células neurales y podrían ofrecer nuevas opciones para aplicaciones de ingeniería de tejidos neurales.¹⁸

S. H. I Qin y colaboradores estudiaron andamios compuestos por colágeno y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), para regeneración en un modelo de hemisección de médula espinal, los resultados mostraron que esta estrategia mejora las tasas de supervivencia y las capacidades motoras de las ratas a las que se les realizó el implante con este andamio, lo que sugiere que podría ser una herramienta empleada para favorecer la recuperación de la funcionalidad perdida.¹⁹

Otros scaffolds o andamios disponibles para regeneración neural a escala submicrométrica con conductividad eléctrica y actividad neurotrófica, fueron elaborados con nanofibras electrohiladas de poliácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA) combinadas con factor de crecimiento nervioso (NGF) que se inmovilizó químicamente sobre la superficie de las fibras. Estas fibras soportaron la formación de neuronas y su crecimiento, una estrategia prometedora en la conducción nerviosa.²⁰

Regeneración de neuronas

Las enfermedades neurodegenerativas

se caracterizan por la pérdida temprana de la función y posterior muerte de las neuronas, además de la falta de regeneración celular, afectando subpoblaciones neuronales específicas que muestran una susceptibilidad única al desarrollo de este tipo de enfermedades.²¹ La esclerosis lateral amiotrófica representa un ejemplo de estas alteraciones, donde ocurre una degeneración de las neuronas motoras que lleva a debilidad muscular, parálisis y una muerte temprana del paciente.²² Estudios recientes han proporcionado información sobre regeneración neuronal, un proceso altamente regulado y complejo. Sin embargo, los mecanismos moleculares que determinan la capacidad regenerativa de las células madre y la capacidad de las neuronas recién generadas para dirigir sus axones hacia objetivos específicos siguen siendo esquivos.²³

En este sentido, algunos investigadores han empleado neurotransmisores como la dopamina y la serotonina para controlar la neurogénesis de las lesiones. Scott y colaboradores en el año 2015 utilizaron neurotransmisores para apoyar el proceso de regeneración neuronal, demostrando que la serotonina promueve la regeneración de neuronas motoras adultas, además de incrementar la proliferación de células progenitoras de neuronas motoras embrionarias y células adultas como las células gliales epéndimo radiales.²⁴

El desarrollo coordinado del tronco encefálico y neuronas diana espinales es fundamental para la generación de un sistema locomotor que funcione con precisión. Las señales que coinciden con el desarrollo de estas regiones alejadas del sistema nervioso central se pueden redistribuir durante la regeneración de la médula espinal. Reimer y colaboradores explican que los axones descendentes tienen una gran influencia en la plasticidad de las células progenitoras de la columna vertebral durante el desarrollo

y después de una lesión en los vertebrados; estos investigadores demostraron que las proyecciones dopaminérgicas descendentes del cerebro promueven la generación de neuronas motoras a expensas de las interneuronas V2 en la médula espinal de pez cebra en desarrollo mediante la activación del receptor D4a, que actúa en la vía del erizo. La inhibición de esta señal esencial durante la neurogénesis temprana conduce a una reducción duradera del número de neuronas motoras y al deterioro de las respuestas motoras. Es importante destacar que durante la regeneración exitosa de la médula espinal en el pez cebra adulto, la dopamina endógena promueve la generación de neuronas motoras espinales, y los agonistas de la dopamina aumentan este proceso, describiendo un mecanismo de control supraespinal para el desarrollo y la regeneración de tipos específicos de células espinales que utilizan dopamina como señal.²⁵

Teniendo en cuenta que las neurotrofinas desempeñan papeles críticos en el desarrollo del sistema nervioso y en la plasticidad sináptica en el adulto, protegiendo a las neuronas de degeneración, mejorando la diferenciación de las células madre neurales mediante la activación de receptores de tirosina quinasa (trk) y de otras vías de señalización. Song y colaboradores, propusieron que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) aplicado periféricamente puede actuar en la regeneración de los axones centrales de las neuronas sensoriales ascendentes. Para esto realizaron de una lesión de acondicionamiento del nervio ciático como modelo para aumentar la expresión de BDNF endógeno en las neuronas sensoriales e inyectaron BDNF exógeno en el nervio periférico o en los tejidos. El suministro de BDNF exógeno en el nervio ciático o en la almohadilla de la pata de ratas aumentó significativamente el número de neuronas de

ganglios de la raíz dorsal DRG (del inglés Dorsal Root Ganglia) y regeneró axones sensoriales en la médula espinal lesionada. Los autores concluyeron que, BDNF endógeno en DRG y la médula espinal son necesarios para la regeneración mejorada de las neuronas sensoriales ascendentes después de la lesión del nervio ciático y el BDNF aplicado periféricamente puede tener efectos terapéuticos en la lesión de la médula espinal.²⁶

De igual forma se han realizado estudios para otro tipo de lesiones del sistema nervioso central ocasionadas por proyectiles, como la lesión penetrante cerebral, este tipo de lesiones causan muerte celular extensiva y pérdida permanente del parénquima cerebral. En un estudio publicado en el año 2015, los investigadores elaboraron un andamio para la reparación de este tipo de lesión, teniendo en cuenta que la lesión penetrante cerebral y otras lesiones cerebrales causadas por traumas pueden presentarse factores que inhiben el crecimiento, así como también inhiben la regeneración del tejido lesionado. Los autores decidieron utilizar el receptor soluble Nogo (sNgR) para prevenir la acción de las proteínas de mielina en la superficie de la lesión y permitir la regeneración. Los soportes utilizados, estaban compuestos por colágeno tipo I y liberaron el agente terapéutico sNgR luego de ser implantados en una lesión penetrante cerebral en 7 ratas, para comprobar el rendimiento de estos scaffolds, a otro grupo de 7 ratas se les implantaron andamios que no contenían el agente. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo de animales implantados con el andamio con sNgR cubrían de mejor forma la superficie lesionada, favorecieron su vascularización, sin infiltración de otras células como macrófagos.²⁷

Regeneración de axones.

A través de mecanismos complejos que guían a los axones hacia las rutas apropiadas, el crecimiento axonal conduce a la formación

funcionamiento óptimo y del sistema neuronal. El daño a estas redes puede ser reparado por procesos neuro regenerativos que a su vez pueden restablecer las sinapsis entre los axones lesionados y los terminales postsinápticos. La orientación axonal y la respuesta neuro regenerativa dependen del apropiado crecimiento axonal, de las respuestas correctas del cono de crecimiento axonal a las moléculas señalizadoras (principalmente proteínas de fusión de membrana del complejo SNARE, receptores de proteínas de fijación soluble de NSF), así como las sinapsis correctas con objetivos apropiados.²⁸

En la regeneración de axones se ha utilizado terapia génica para mejorar los parámetros estructurales y funcionales de células y tejido nervioso después de una lesión en la médula espinal, como se demuestra en estudio realizado en la Universidad Estatal de Medicina de Kazan en Rusia, donde investigaron el potencial de las células mononucleares de la sangre del cordón umbilical (UCB-MCs), genéticamente modificadas con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), para esto utilizaron un vector adenoviral con el objetivo de liberar estos factores de crecimiento. En el estudio se examinó la eficacia en tejido faltante, cicatriz glial severa, extensión de la regeneración axonal y recuperación de la función motora. Los resultados mostraron que el vehículo adenoviral fue efectivo y estable para las células neuronales in vivo.²⁹ Este estudio al igual que otros estudios demostraron que el trasplante de células genéticamente modificadas tiene un efecto estimulador en la regeneración del sistema nervioso central después de un trauma o lesión.^{30,31}

Después de una lesión de nervios periféricos, los axones desgarrados pueden regenerarse y reinervar órganos importantes,

sin embargo, la reinervación de órganos distales y recuperación funcional son por lo general deficientes debido a que la regeneración de los axones es aleatoria lo cual resulta en una reinervación irregular.³² Ante este tipo de lesiones, se ha mostrado que los factores neurotróficos (NTFs) están involucrados en las vías del crecimiento de los axones.³³ Un estudio realizado por el Instituto de Neurociencias y el Departamento de Biología Celular de la Universidad Autónoma de Barcelona en España, tuvo en cuenta los niveles de los NTFs y sus concentraciones para analizar el efecto de esos factores de crecimiento sobre la regeneración de axones motores y sensoriales utilizando modelos in vitro e in vivo, debido a que altos niveles de NTFs o su liberación durante un tiempo prolongado podría inducir retroceso en términos de la regeneración, en el estudio se aplicaron dosis óptimas para estimular la regeneración axonal motora y sensorial para diferentes NTFs como GDNF (glial cell line-derived NTF), FGF-2, factor de crecimiento nervioso (NGF), NT-3 (neurotrofina 3) y BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Observaron que la aplicación de GDNF y FGF-2 proporcionaron la mayor regeneración motora y neuro sensorial, la aplicación de NGF y NT-3 mejoró selectivamente el crecimiento neurítico sensorial in vitro que se pierde en el modelo in vivo, y que la aplicación de BDNF en dosis seleccionadas promueve el crecimiento axonal motor in vivo e in vitro.³⁴

Aunque existen factores limitantes en el uso de estas estrategias, muchos de los resultados son prometedores en la mejora tisular, fisiológica y funcional en lesiones que implican daño de los axones.

Regeneración de nervios

La reparación o regeneración de nervios es de vital importancia ya que este tipo de lesiones, principalmente relacionadas

con traumatismos, tumores y lesiones iatrogénicas conllevan a déficits neurológicos y discapacidad funcional, en la búsqueda de reparar este tejido se han implementado diferentes técnicas, que van desde la implantación de injertos, pasando por terapia celular y molecular, hasta la implantación de andamios 3D. Con respecto a las células madre las que se han usado con mas frecuencia en regeneración de nervios periféricos, son las células madre embrionarias (ESCs), células madre neuronales (NSCs), células madre mesenquimales (MSCs), células madre derivadas de la médula ósea (BMSCs) y derivadas de tejido adiposo (ADSCs), las células madre derivadas del líquido amniótico (ATDSCs) y derivadas del cordón umbilical (UC-MSCs), las células madre precursoras derivadas de la piel (SKP-SCs) y las células derivadas de folículos pilosos (HFSCs). Ciertas células madre contribuyen con el mejoramiento de la acción neurotrófica al proporcionar un microambiente benéfico para las células neuronales, un ejemplo son las MSCs que sintetizan y liberan una variedad de factores de crecimiento neurotróficos, las SKP-SCs y las ADSCs incrementan y regulan, respectivamente, la expresión de estos factores.³⁵

En un estudio realizado por Al-zer y colaboradores usaron células de Schwann (SC) para la regeneración del nervio periférico. La pulpa dental de los humanos adultos contiene diferentes poblaciones de células madre, que muestran una amplia diversidad y potenciales, las células de Schwann derivadas de células madre de la pulpa dental (DPSC) mostraron crecimiento adecuado en cultivo, y la inducción de la diferenciación en SC. La población de DPSC se podrá tener en cuenta en el futuro para la regeneración de nervios periféricos después de su inducción en SC *in vitro*, como una fuente alternativa superior de SC en comparación con la fuente de células autóloga o de donantes de nervios. Las DPSC

son, rentables y con tasas de proliferación aceptables y no requieren procedimientos quirúrgicos complicados.³⁶

Otro estudio realizado por Sowa y colaboradores en el año 2017, generaron células de Schwann funcionales mediante procedimientos de reprogramación de células somáticas, demostrando su capacidad para promover la regeneración de nervios periféricos. Fibroblastos humanos normales se convirtieron fenotípicamente en SC mediante la transducción de los genes SOX10 y Krox20, seguido de un cultivo por 10 días, lo que resultó en aproximadamente el 43% de células de Schwann convertidas directamente (dSC). Finalmente, las células modificadas genéticamente se sembraron en un andamio de hidrogel que posteriormente se implantó en una lesión del nervio ciático de ratas. Las dSC expresaron proteínas específicas de SC y secreción de factores neurotróficos. Las dSC también mostraron capacidad de formación de mielina tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, el trasplante de las dSC en el nervio ciático en ratones resultó en una regeneración del nervio significativamente acelerada y en una función motora mejorada a un nivel comparable al del trasplante de los SC obtenidos de un nervio periférico. Los autores concluyen que las dSC inducidas con este protocolo podrían ser una nueva alternativa terapéutica en regeneración no solo de nervios periféricos, sino también de nervios centrales, así como para trastornos neurodegenerativos relacionados con la disfunción de las SC, por lo tanto con aplicaciones clínicas no solo para lesiones nerviosas periféricas sino también para lesiones cerebrales y de la médula espinal y para trastornos desmielinizados del SNC, incluida la esclerosis múltiple.³⁷

Yurie H y colaboradores estudiaron la eficacia de bioandamios en 3D en la regeneración del modelo del nervio ciático en ratones, como una búsqueda de nuevas herramientas para el tratamiento de lesiones

de los nervios periféricos. En este trabajo se desarrollaron 6 andamios a partir de fibroblastos dérmicos humanos utilizando una bioimpresora 3D. Se usaron 12 ratas macho adultas que tenían una transección del nervio ciático derecho, en seis ratas se utilizaron los bio andamios 3D para puentear una separación de nervio de 5mm con andamios de 8mm, en las otras 6 ratas se utilizaron tubos de silicona para comparar los efectos entre uno y otro andamio. Los resultados del análisis cinemático revelaron que el ángulo del dedo del pie al hueso metatarsiano era significativamente más alto cuando se utilizaron los bioandamios 3D que los andamios de silicona, los estudios electrofisiológicos revelaron un potencial de acción muscular fue significativamente mayor con el bioandamio 3D que con el andamio de silicona, por último los estudios histológicos y morfométricos mostraron presencia de células neurales en todas las regiones de los nervios regenerados y la presencia de muchos axones bien mielinizados cuando se utilizaron los bioandamios 3D.³⁸

Para la reparación de nervios periféricos se ha descrito el método de Sondell, que utiliza andamios de nervios descelularizados usando tejido del nervio ciático, este método ha demostrado eficiencia ya que remueve células nerviosas y mielina en el sitio de la lesión del nervio y reduce la respuesta inmune después de los xenoinjertos de nervio.³⁹ Hudson propuso un método que es una mejora al método expuesto anteriormente, donde el andamio diseñado por su grupo de investigación mantiene la membrana y los componentes estructurales, mejorando la regeneración del nervio después del trasplante.⁴⁰

En un estudio realizado en el departamento de neurocirugía y la Universidad de Sun Yat-sen en Guangzhou, China el método de Hudson fue mejorado removiendo completamente los componentes de

mielina y preparando scaffolds acelulares desmielinizados para tejido nervioso. Los soportes fueron fabricados a partir del nervio ciático de ratas y mostraron que estos scaffolds a diferencia de los utilizados en el método Hudson permiten regenerar nervios periféricos libres de mielina, mientras que en el método Hudson aunque se daba la regeneración del nervio periférico persisten componentes de mielina, adicionalmente, los nervios regenerados a partir del scaffold desmielinizado eran más gruesos y densos que los regenerados a partir del scaffold propuesto por Hudson.⁴⁰

Conclusiones

La ingeniería de tejidos nos brinda ideas interesantes sobre el diseño de andamios con propiedades neuroconductoras, neuroinductoras, mecánicas, de porosidad, biológicas y compatibilidad. Estos andamios también pueden evitar infecciones, múltiples cirugías y costos adicionales para el paciente. El mayor desafío con los andamios reside en la elección de biomateriales con la combinación correcta de propiedades.

Cada tipo de lesión requerirá un sistema de administración optimizado y específico, con diferentes combinaciones de células y biomoléculas. Del tipo de células utilizadas y la difusión de sustancias bioactivas dependerá en gran medida la regeneración tisular.

Las terapias basadas en células madre, andamios, factores neurotróficos y moléculas bioactivas, no invasivas en combinación con rehabilitación, allanarán el camino del futuro de la medicina regenerativa neuronal.

Resumen

Introducción: Este artículo presenta avances de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos orientados a la regeneración de neuronas, de axones y nervios. Revisamos las técnicas que existen actualmente, las más utilizadas o prometedoras, en la búsqueda de avances para regenerar este tipo de tejidos. *Objetivo:* Con esta revisión queremos describir el conocimiento actual sobre la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos orientados a la reparación de tejidos nerviosos. *Metodología:* Para desarrollar esta revisión se realizó una búsqueda de artículos entre los años 2007 y el 2018, la búsqueda se restringió a los artículos que incluyeran dentro de sus palabras clave; Ingeniería tisular, Enfermedades Neurodegenerativas, Medicina regenerativa, Regeneración axonal, Regeneración neuronal, Regeneración tisular. Con el fin de seleccionar los artículos más adecuados, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Springer, Medline Ebsco y Science direct. *Conclusiones:* Se mencionan técnicas como implantación de injertos, terapia celular y terapia molecular e implantación de andamios 3D para regeneración de neuronas, axones y nervios; a partir de esta revisión pudimos observar que estas técnicas en su mayoría funcionan mejor cuando se combinan, aprovechando las ventajas de cada una para promover la regeneración de los diferentes tejidos nerviosos.

Palabras clave: Ingeniería tisular, Enfermedades Neurodegenerativas, Medicina regenerativa.

Referencias Bibliográficas

- Hutcheson JA, Kimberley MO. A pragmatic approach to characterising insect communities in New Zealand: Malaise trapped beetles. *N Z J Ecol.* 1999;23(1):69-79. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5
- Addendum A, Aga O, Ahrens MB, et al. NIH Public Access. *J Neurosci.* 2012;7(1):n/a-n/a. doi:10.1007/400
- Martín-López E, Alonso FR, Nieto-Díaz M, Nieto-Sampedro M. Chitosan, gelatin and poly(L-Lysine) polyelectrolyte-based scaffolds and films for neural tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2012;23(1-4):207-232. doi:10.1163/092050610X546426
- Vacanti JP1 LR. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet.* 1999;354(1):132-134.
- Yao L, Daly W, Newland B, et al. Improved axonal regeneration of transected spinal cord mediated by multichannel collagen conduits functionalized with neurotrophin-3 gene. *Gene Ther.* 2013;20(12):1149-1157. doi:10.1038/gt.2013.42
- Seil JT, Webster TJ. Electrically active nanomaterials as improved neural tissue regeneration scaffolds. *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology.* 2010;2(6):635-647. doi:10.1002/wnan.109
- An Y, Tsang KKS, Zhang H. Potential of stem cell based therapy and tissue engineering in the regeneration of the central nervous system. *Biomed Mater.* 2006;1(2). doi:10.1088/1748-6041/1/2/R02

8. Pan M, Wang X, Chen Y, et al. Tissue engineering with peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promotes the regeneration of injured peripheral nerves. *Exp Neurol.* 2017;292:92-101. doi:10.1016/j.expneurol.2017.03.005
9. Subramanian A, Krishnan U, Sethuraman S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration. *J Biomed Sci.* 2009;16(1):108. doi:10.1186/1423-0127-16-108
10. Kuhlengel KR, Bunge MB, Bunge RP. Implantation of cultured sensory neurons and schwann cells into lesioned neonatal rat spinal cord. I. Methods for preparing implants from dissociated cells. *J Comp Neurol.* 1990;293(1):63-73. doi:10.1002/cne.902930106
11. Willerth SM. Neural tissue engineering using embryonic and induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2011;2(2):1-9. doi:10.1186/scrt58
12. Montgomery A, Wong A, Gabers N, Willerth SM. Engineering personalized neural tissue by combining induced pluripotent stem cells with fibrin scaffolds. *Biomater Sci.* 2015;3(2):401-413. doi:10.1039/c4bm00299g
13. Hansmann F, Pringproa K, Ulrich R, et al. Highly Malignant Behavior of a Murine Oligodendrocyte Precursor Cell Line Following Transplantation into the Demyelinated and Nondemyelinated Central Nervous System. *Cell Transplant.* 2012;21(6):1161-1175. doi:10.3727/096368911X627444
14. James Noble; Catherine A. Munro; Vannemreddy S. S. V. Prasad; Rajiv Midha. Analysis of Upper and Lower Extremity Peripheral Nerve Injuries in a Population of Patients with Multiple Injuries. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 1998;45(1)(116-122).
15. Gu X, Ding F, Williams DF. Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials.* 2014;35(24):6143-6156. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.04.064
16. Hu J, Tian L, Prabhakaran MP, Ding X, Ramakrishna S. Fabrication of nerve growth factor encapsulated aligned poly(ϵ -caprolactone) nanofibers and their assessment as a potential neural tissue engineering scaffold. *Polymers (Basel).* 2016;8(2). doi:10.3390/polym8020054
17. GhoshMitra S, Diercks DR, Mills NC, Hynds DAL, Ghosh S. Role of engineered nanocarriers for axon regeneration and guidance: Current status and future trends. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(1):110-125. doi:10.1016/j.addr.2011.12.013
18. Guan S, Zhang XL, Lin XM, Liu TQ, Ma XH, Cui ZF. Chitosan/gelatin porous scaffolds containing hyaluronic acid and heparan sulfate for neural tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2013;24(8):999-1014. doi:10.1080/09205063.2012.731374
19. Shi Q, Gao W, Han XL, et al. Collagen scaffolds modified with collagen-binding bFGF promotes the neural regeneration in a rat hemisectioned spinal cord injury model. *Sci China Life Sci.* 2014;57(2):232-240. doi:10.1007/s11427-014-4612-7
20. Lee JY, Bashur CA, Milroy CA, Forciniti L, Goldstein AS, Schmidt CE. Nerve growth factor-immobilized electrically conducting fibrous scaffolds for potential use in neural engineering applications. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2012;11(1):15-21. doi:10.1109/TNB.2011.2159621
21. Dametti S, Faravelli I, Ruggieri M, Ramirez A, Nizzardo M, Corti S. Experimental Advances Towards Neural Re-

- generation from Induced Stem Cells to Direct In Vivo Reprogramming. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2124-2131. doi:10.1007/s12035-015-9181-7
22. Rizzo F, Riboldi G, Salani S, et al. Cellular therapy to target neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(6):999-1015. doi:10.1007/s00018-013-1480-4
 23. Yu CR, Wu Y. Regeneration and rewiring of rodent olfactory sensory neurons. *Exp Neurol.* 2017;287:395-408. doi:10.1016/j.expneurol.2016.06.001
 24. Barreiro-Iglesias A, Mysiak KS, Scott AL, et al. Serotonin Promotes Development and Regeneration of Spinal Motor Neurons in Zebrafish. *Cell Rep.* 2015;13(5):924-932. doi:10.1016/j.celrep.2015.09.050
 25. Reimer MM, Norris A, Ohnmacht J, et al. Dopamine from the Brain Promotes Spinal Motor Neuron Generation during Development and Adult Regeneration. *Dev Cell.* 2013;25(5):478-491. doi:10.1016/j.devcel.2013.04.012
 26. Song XY, Li F, Zhang FH, Zhong JH, Zhou XF. Peripherally-derived BDNF promotes regeneration of ascending sensory neurons after spinal cord injury. *PLoS One.* 2008;3(3). doi:10.1371/journal.pone.0001707
 27. Elias PZ SM. Treatment of penetrating brain injury in a rat model using collagen scaffolds incorporating soluble Nogo receptor. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9((2)):137-150.
 28. Ulloa F, Cotrufo T, Ricolo D, Soriano E, Araújo SJ. SNARE complex in axonal guidance and neuroregeneration. *Neural Regen Res.* 2018;13(3):386-392. doi:10.4103/1673-374.228710
 29. Mukhamedshina YO, Garanina EE, Masgutova GA, et al. Assessment of glial scar, tissue sparing, behavioral recovery and axonal regeneration following acute transplantation of genetically modified human umbilical cord blood cells in a rat model of spinal cord contusion. *PLoS One.* 2016;11(3):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0151745
 30. Yan HB1, Zhang ZM, Jin DD, Wang XJ LK. The repair of acute spinal cord injury in rats by olfactory ensheathing cells graft modified by glia cell line-derived neurotrophic factor gene in combination with the injection of monoclonal antibody IN-1. *Chinese J Surg.* 2009;47(23):1817-1820.
 31. Kim HM, Hwang DH, Lee JE, Kim SU, Kim BG. Ex Vivo VEGF delivery by neural stem cells enhances proliferation of glial progenitors, angiogenesis, and tissue sparing after spinal cord injury. *PLoS One.* 2009;4(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0004987
 32. Valero-Cabré A, Navarro X. Functional impact of axonal misdirection after peripheral nerve injuries followed by graft or tube repair. *J Neurotrauma.* 2002;19(11):1475-1485. doi:10.1089/089771502320914705
 33. Markus A, Patel TD, Snider WD. Neurotrophic factors and axonal growth. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12(5):523-531. doi:10.1016/S0959-4388(02)00372-0
 34. Santos D, Gonzalez-Perez F, Navarro X, Del Valle J. Dose-Dependent Differential Effect of Neurotrophic Factors on in Vitro and in Vivo Regeneration of Motor and Sensory Neurons. *Neural Plast.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/4969523
 35. Jiang L, Jones S, Jia X. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: Current options and opportunities. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):1-17. doi:10.3390/ijms18010094
 36. Al-Zer H, Kalbouneh H. Dental pulp stem cells-derived schwann cells for

- peripheral nerve injury regeneration. *Neural Regen Res.* 2015;10(12):1945-1946. doi:10.4103/1673-5374.172309.
37. For A. P ROTOCOLS AND M ANUFACTURING FOR C ELL -BASED T HERAPIES Direct Conversion of Human Fibroblasts into Schwann Cells that Facilitate Regeneration of Injured Peripheral Nerve In Vivo. 2017:1207-1216.
38. Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, et al. The efficacy of a scaffold-free bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. *PLoS One.* 2017;12(2):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0171448
39. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res.* 1998;795(1-2):44-54. doi:10.1016/S0006-8993(98)00251-0
40. Cai M, Huang T, Hou B, Guo Y. Role of Demyelination Efficiency within Acellular Nerve Scaffolds during Nerve Regeneration across Peripheral Defects. *Biomed Res Int.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4606387

Correspondencia:
Lina Andrea Gómez
linagore@unisabana.edu.co
(55) 8615555 - (55) 3113303448

Eosinofilia inducida por Olanzapina: A propósito de un caso.

Olanzapine-induced eosinophilia: A case report.

Javiera Domazos M.¹, Tomás Serón D.¹, Felipe Echeverría P.^a

Many adverse effects of antipsychotic drugs have been described, among which hematologic adverse effects stand out. Classically, blood discrasias have been associated to the use of olanzapine. On this paper we will focus on an uncommon adverse reaction: eosinophilia in a patient diagnosed with a paranoid schizophrenia, who had been using olanzapine. There have been just a few reported cases of eosinophilia secondary to the use of olanzapine, which makes this an infrequent, rarely known and even less studied adverse reaction.

Keywords: Olanzapine, adverse effects, eosinophilic disorders
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 70-74

Introducción

Al hablar de reacciones adversas hematológicas asociadas al uso de antipsicóticos atípicos, son las relacionadas a clozapina las más ampliamente conocidas, describiéndose clásicamente un riesgo de un 7% de discrasias sanguíneas¹. Si bien se ha descrito neutropenia y eosinofilia² asociadas al uso de este fármaco, el cuadro más temido debido al riesgo vital que representa es la agranulocitosis. Si bien se desconoce el mecanismo por el cual la clozapina

produce agranulocitosis, se ha descrito una probabilidad de un 1 a 2% de presentar esta complicación en pacientes que han estado un año en tratamiento con clozapina, sin otros factores de riesgo descritos más allá que supresión significativa de la médula ósea concomitante con el inicio de la terapia.

En el resto de los antipsicóticos atípicos no se han descrito gran cantidad de efectos adversos hematológicos. Después de la clozapina, el antipsicótico atípico con más reacciones hematológicas reportadas es la risperidona, encontrándose casos descritos

Aceptado: 19/03/2020

Recibido: 28/08/2018

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

- ¹. Residente de Psiquiatría Adultos, Facultad de Medicina Sur, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- ². Interno de Medicina, Facultad de Medicina Sur, Universidad de Chile, Santiago, Chile

de leucopenia³, neutropenia⁴ y linfopenia⁵. También se ha descrito un caso de hepatitis inmuno-alérgica asociada a eosinofilia con el uso de risperidona, la cual revirtió al suspenderse este fármaco⁶.

Respecto a la olanzapina, sólo se han descrito un puñado de casos de reacciones adversas hematológicas, como neutropenia⁷ y leucopenia⁸. A pesar de que la estructura química de la olanzapina es similar a la de la clozapina, se han reportado pocos casos de agranulocitosis secundaria al uso de olanzapina, posiblemente debido al requerimiento de dosis menores que las de clozapina^{9,10}. También se han descrito algunos casos de eosinofilia asociada a uso de olanzapina¹¹, destacando tres posibles casos de miocarditis eosinofílica^{12,13} y un caso de derrame pleural eosinofílico^{14,15}. En este trabajo se describirá un caso de eosinofilia asintomática secundaria al uso de olanzapina en un paciente con esquizofrenia paranoide.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 34 años, soltero, con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide de difícil manejo, hace 11 años, en tratamiento con sertralina 200 mg, olanzapina 20 mg. La elección de este último fármaco es por antecedente de rhabdomiólisis secundaria al uso de risperidona y haloperidol. Es derivado desde el Servicio de Urgencia para ser hospitalizado en la Unidad de Corta Estadía (UCE) del Hospital Barros Luco-Trudeau debido a un intento de suicidio por ingesta de 9 comprimidos de litio, asociado a aumento de sintomatología psicótica caracterizada por polidipsia psicótica, ideas delirantes paranoides y pseudoobsesiones respecto a la alimentación. En el examen mental de ingreso se observa poco colaborador en la entrevista, apariencia acorde a la edad, atento, vigil, lúcido y orientado en tiempo y espacio; ofrece

pocos movimientos accesorios destacando mímica facial y gesticulación pobres, sin posturas catatónicas y marcha normal; eutímico, con aplanamiento afectivo; en el discurso se percibe voz monótona de velocidad normal, tendiente a la laxitud de las ideas con fenómenos de racionalismo mórbido, amaneramiento del lenguaje y pararrrespuestas, contenido centrado en ideas pseudobsesivas a cerca de su autoimagen y de la ingesta permanente de agua, además ideas de perjuicio. Impresiona pérdida del juicio de realidad. Sin alteraciones en la sensopercepción. Niega ideación suicida al momento del ingreso en UCE. Examen físico sin hallazgos relevantes. Se realizan exámenes de ingreso dentro de límites normales. Se decide optimización de olanzapina de forma gradual hasta llegar a 30 mg (día 13 en la tabla). En un control rutinario de exámenes de laboratorio, luego de 7 días del último ajuste de dosis de olanzapina, se pesquisa leucocitosis de 26350 con 57% de eosinófilos, sin sintomatología ni signología somática asociada. Se repite hemograma informado por hematólogo que muestra leucocitosis de 27000 con 65% de eosinófilos, por lo que se solicita evaluación a Hematología y disminución de olanzapina a 25 mg (día 20 en la tabla). Se descarta posibilidad de parasitismo por cuadro no compatible (paciente sin alteraciones gastrointestinales, deposiciones sin sangre, sin consumo de alimentos de riesgo). También fue descartada la posibilidad de una neoplasia hematológica al ser evaluado por hematología, por contar únicamente con eosinofilia, hallazgo poco característico de este grupo de patologías. Interconsultor de hematología plantea probable reacción adversa a olanzapina, sugiriendo la disminución gradual del fármaco junto con hemogramas seriados informados por Hematólogo. En el transcurso de los controles de laboratorio, los niveles de leucocitosis y eosinofilia fueron

disminuyendo progresivamente, como se muestra en la siguiente tabla, coincidiendo esta disminución en los parámetros

hematológicos con la disminución gradual de la olanzapina.

Tabla N°1. Progresión de recuento de glóbulos blancos y eosinófilos.

Día	Recuento de Glóbulos Blancos (/uL)	Recuento de Eosinófilos (/uL)
0	9580	Sin recuento
6	-	-
13	-	-
16	26350	15019
17	27600	17940
20	17650	8295
23	14800	9176
30	9700	2716
34	10100	1919
37	7800	1482
42	7200	1080
50	8600	860

Discusión

La eosinofilia, correspondiente a la presencia de $>500/L$ de eosinófilos, es un fenómeno reactivo de origen neoplásico o secundario a distintas afecciones, como alergias y parasitosis. Dentro de estas reacciones alérgicas, es importante mencionar las alergias farmacológicas, dentro de las cuáles podemos mencionar a los antipsicóticos atípicos, principalmente por su amplio uso en diversos trastornos psicóticos¹¹.

Por otra parte, la olanzapina es un antipsicótico atípico aprobado por la FDA por primera vez en 1996 para su uso en el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Entre sus efectos adversos comunes encontramos el síndrome metabólico (hiperglicemia, hiperlipidemia y aumento de peso), xerostomía, mareos, y algunas reacciones hematológicas menos comunes como

leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

En el caso reportado, destaca una elevación de la serie blanca con una eosinofilia franca en concomitancia con el aumento de la dosis de olanzapina, en un paciente que ya había reportado reacciones adversas (rabdomiólisis) a fármacos antipsicóticos previamente. Habiéndose descartado los diagnósticos diferenciales más comunes a los cuales nos podría orientar la eosinofilia (parasitosis principalmente), se decidió una leve disminución de la dosis del fármaco, lo que como fue descrito, provocó a su vez una disminución de la alteración hematológica.

Existen pocos casos reportados de eosinofilia secundaria a olanzapina, por lo que la importancia de este caso radica fundamentalmente en la ilustración de una reacción adversa poco común, pero no por eso menos importante. Se trata de una posibilidad que hay que tener en cuenta al

prescribir este antipsicótico y al mismo tiempo, un diagnóstico diferencial que descartar en un paciente que presente esta alteración al ser tratado con olanzapina.

En conclusión, a pesar de la gran utilidad resultante del uso de olanzapina en cuadros psiquiátricos como la esquizofrenia y la

manía psicótica, se deben considerar sus frecuentes efectos adversos metabólicos, como las alteraciones de la homeostasis de la glucosa y el aumento de peso, sin dejar de considerar los raros, pero no menos importantes efectos adversos hematológicos, como es el caso de la eosinofilia.

Resumen

Se han descrito una serie de reacciones adversas asociadas a antipsicóticos, entre las que destacan las reacciones adversas hematológicas propias de algunos antipsicóticos atípicos. Las más renombradas han sido clásicamente las discrasias sanguíneas asociadas al uso de olanzapina. En este trabajo nos enfocamos en una reacción adversa poco común: eosinofilia en un paciente esquizofrénico paranoide usuario de olanzapina, situación documentada en contadas publicaciones a lo largo de la historia de uso de este medicamento. Se trata de una reacción adversa infrecuente, y por lo mismo poco conocida y estudiada.

Palabras clave: Olanzapina, reacciones adversas, desórdenes eosinofílicos.

Referencias Bibliográficas

1. Masand P., Differential pharmacology of atypical antipsychotics: clinical implications. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(2 Suppl 1):S3–8; quiz S24–5.
2. Rettenbacher M., Hofer A., Kemmler G., Fleischhacker W., Neutropenia induced by second generation antipsychotics: a prospective investigation, *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(2):41-4.
3. Manfredi G., Solfanelli A., Dimitri G., Cuomo I., Sani G., Kotzalidis G., Girardi P., Risperidone-induced leukopenia: a case report and brief review of literature, *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(1):102.e3-6.
4. Tseng C., Neutropenia during risperidone treatment, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(4):E19.
5. Raj V., Druitt T., Purushothaman S., Dunsdon J., Aust N., Risperidone/paliperidone induced neutropenia and lymphopenia. *J Psychiatry.* 2013;47(3):291-2.
6. Esposito D, Brocvielle H, Becquemont L, Hardy P, Chouinard G, Corruble E., Risperidone-induced immunoallergic hepatitis, *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1984.
7. Stübner S., Grohmann R., Engel R., Bandelow B., Ludwig W., Wagner G., Müller-Oerlinghausen B., Möller H., Hippus H., Rütther E., Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs, *Pharmacopsychiatry.* 2004;37 Suppl 1:S70-8.
8. Stergiou V., Bozikas V., Garyfallos G., Nikolaidis N., Lavrentiadis G., Fokas

- K., Olanzapine-induced leucopenia and neutropenia, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jul;29(6):992-4.
9. Ryan CA, Coffey B., Olanzapine-induced agranulocytosis in an adolescent male with psychosis, *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;(2):185-9.
 10. Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E., Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):411-4.
 11. Yamadaa H, Ohmuraa S, Uchimura N. A Case of Eosinophilia Associated With Olanzapine. *Journal of Medical Cases*; 2013;4(2):780-781.
 12. Vang T., Rosenzweig M., Bruhn C., Polcwiartek C., Kanters J., Nielsen J., Eosinophilic myocarditis during treatment with olanzapine - report of two possible cases.. *BMC Psychiatry*. 2016;16:70.
 13. Christoffersen R., Vestergård L., Høi-mark L., Vesterby A., Eosinophilic myocarditis and sudden unexpected death in a younger patient treated with antipsychotics, *Ugeskr Laeger*. 2011;173(44):2799-800.
 14. Evison M., Holme J., Alaloul M., Doran H., Bishop P., Booton R., Chaudhry N., Olanzapine-induced eosinophilic pleuritis, *Respir Med Case Rep*. 2014;14:24-6.
 15. Huang J, Yu Y, Lin W, Zhang D, Deng Z, Ding Q., Olanzapine-induced peripheral eosinophilia and eosinophilic pleural effusion: A case report. *Manchia. M, ed. Medicine*. 2018;97(7):e9996.

Correspondencia:
Tomás Serón
tserond@gmail.com,
+569 64964278

Síndrome De Cotard Y Catatonía: Reporte De Un Caso.

Cotard's Syndrome And Catatonia: A Case Report.

Sergio Vergara R. a, b Pamela Díaz C

Cotard's Syndrome is a rare neuropsychiatric condition, initially described by Jules Cotard as a hypochondriacal delusion and then as Delusion of negation, in which the patient denies the existence of parts of his body, his own existence and / or the entire world. The appearance of a Catatonic Syndrome together with Cotard Syndrome is even more infrequent. We present the case of a 72-year-old patient with a psychotic depression, who developed Cotard's Syndrome and later Catatonia. She achieves good response after the addition of Lorazepam and Venlafaxine to the current pharmacological treatment, so the use of Electroconvulsive Therapy is dismissed. Total remission of symptoms and subsequent functional recovery ad integrum was observed, being evaluated through clinical interview, Hamilton Depression Rating Scale, Bush-Francis Catatonia Rating Scale and Barthel Index. In addition, other case reports on this comorbidity are reviewed, and unlike most of these, the favorable evolution of the patient stands out without the need for Electroconvulsive Therapy. The relationship between the two syndromes has not been elucidated, although some authors have proposed the hypothesis of shared neurobiological pathways and others have postulated the appearance of catatonic symptoms such as the progression of Cotard's Syndrome. To clarify these questions, more studies are needed in order to know the etiopathogenesis of this unusual combination.

Key words: Cotard Syndrome, Catatonia, Depression.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 75-82

Introducción

El Síndrome de Cotard fue presentado en 1880 por Jules Cotard como un Delirio

hipocondríaco en pacientes con melancolía ansiosa, para luego referirse al mismo cuadro clínico como Delirio de negación⁽¹⁾. Este delirio, puede expresarse desde la

Aceptado: 19/03/2020

Recibido: 17/12/2018

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

- a Médico Psiquiatra. Universidad Católica del Maule, Facultad de Medicina, Talca, Chile.
- b Hospital Regional de Talca, Servicio de Psiquiatría, Talca, Chile.
- c Médico Residente Psiquiatría Adultos, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

negación de la existencia de diversas partes del cuerpo del paciente hasta la negación de su propia existencia, incluso del mundo entero⁽²⁾. Además, puede culminar en una forma de delirio pseudomegalomaniaco o “Delirio de enormidad”, caracterizado por ideas de inmortalidad e inmensidad. Se trata de un síndrome poco frecuente, grave, que representa alto riesgo de autoagresión y suicidio por parte del paciente^(3,4). Su presencia se asocia a diversos cuadros, principalmente neuropsiquiátricos, como Trastorno Bipolar, Trastorno Depresivo, Esquizofrenia, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad cerebrovascular isquémica, Epilepsia, Hemorragia subdural, Atrofia de la corteza insular y Catatonía, entre otras⁽⁵⁾. Dentro de las opciones terapéuticas reportadas se incluyen Fluoxetina, Paroxetina, Carbonato de Litio, y tratamientos combinados como Haloperidol y Clomipramina. En el caso de Depresión psicótica o melancolía se ha sugerido en varios estudios el uso de Terapia Electroconvulsiva (TEC), especialmente en combinación a tratamiento psicofarmacológico de mantención post-TEC⁽³⁾.

Por otra parte, la Catatonía es un cuadro neuropsiquiátrico descrito inicialmente por Karl Kahlbaum en 1874, que consiste en un síndrome psicomotor en el que se identifican un subtipo “inhibido” y otro “excitado”. El primero es más frecuente y se caracteriza por inmovilidad, mutismo, mirada fija, rigidez, entre otros. El segundo subtipo es menos prevalente y se desarrollan períodos de agitación psicomotora. Es reconocida la aparición del síndrome en un amplio espectro de enfermedades médicas y trastornos psiquiátricos, especialmente en los trastornos del ánimo⁽⁶⁾. Su patogenia aún no se ha dilucidado, aunque se reconoce la influencia de los sistemas de neurotransmisión gabaérgico y glutamatérgico. En cuanto al pronóstico y tratamiento, es una condición que pone en riesgo la vida de quienes lo

padecen, y que se beneficia de dosis bajas de benzodiazepinas y Terapia Electroconvulsiva (TEC)⁽⁷⁾.

La aparición de síntomas catatónicos en el Síndrome de Cotard es poco frecuente, y solo se han encontrado algunos reportes de caso que ilustran dicha coexistencia^(2,5,8).

Con el fin de aportar al conocimiento de esta comorbilidad y su manejo, se presenta a continuación el caso de una mujer de 72 años, que en el curso de un Episodio Depresivo mayor grave con síntomas psicóticos, desarrolla un Síndrome de Cotard y posteriormente una Catatonía.

Caso Clínico

Paciente de 72 años, sexo femenino, educación técnico profesional, jubilada, casada y madre de dos hijos. En control médico por Hipertensión Arterial, sin antecedentes psiquiátricos previos ni consumo problemático de sustancias, con capacidad conservada para realizar actividades de la vida diaria premórbido y sin enfermedades psiquiátricas en la familia.

Dos meses antes de la hospitalización, debuta con insomnio de despertar precoz, apetito disminuido, menor frecuencia de las deposiciones y angustia acentuada.

Luego, se suman ideas delirantes nihilistas de no existencia, ausencia de órganos e ideas de ruina; señala que murió, no existe en este mundo y necesita que su médico le extienda un certificado de defunción. Reporta que no posee estómago y por lo tanto no tiene sentido comer si ella no puede tragar, agrega que no siente palpar su corazón porque no lo tiene. Además, presenta alucinaciones visuales: “veo bebés colgando como granos de uva, y el cielo completamente rojo”. Se suma ideación suicida de corta duración en una oportunidad, con sensación de control parcial.

En las semanas previas a la hospitalización, cursa con progresivo retardo psicomotor, disminución del impulso y dependencia

para desarrollar las actividades de la vida cotidiana.

Ambulatoriamente inicia Fluoxetina y Olanzapina alcanzando dosis plena, sin respuesta, e ingresa a la Unidad de Hospitalización de Cuidados Intensivos en Psiquiatría (UHCIP) para estudio y manejo de Episodio Depresivo Mayor grave con síntomas psicóticos y Síndrome de Cotard. Se constata rigidez y temblor leve de extremidades superiores, dificultad en la marcha, bloqueo del pensamiento, orientada temporo-espacialmente, memoria reciente conservada, pensamiento abstracto, y persistencia de los delirios de negación y sintomatología melancólica. Al ingreso obtiene 39 puntos en la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) compatible con Depresión muy severa; y 5 puntos al ser aplicado el Índice de Barthel concordante con una dependencia severa desde el punto de vista funcional. Durante los primeros días de hospitalización, se realiza estudio del caso con solicitud de exámenes para descartar otros diagnósticos, se mantiene tratamiento psicofarmacológico junto a psicoterapia de apoyo. Sus exámenes generales se encuentran dentro de rangos normales, VIH negativo, Resonancia Nuclear Magnética de cerebro que informa cambios involutivos corticales y subcorticales microangiopáticos, con Electroencefalograma normal, Punción lumbar normal, Electrocardiograma y Ecocardiograma bidimensional que muestran hipertrofia ventricular izquierda.

La evaluación por Neurología plantea como hipótesis una Demencia de etiología aún no precisada, estudio no concluyente ante dudas sobre la correlación entre la clínica de la paciente y los hallazgos en las imágenes cerebrales. Evoluciona con negativismo activo, estereotipias verbales y motoras, escasa fluencia verbal, hipocinesia y estupor. Se plantea la presencia de un Síndrome Catatónico asociado a la Psicosis Afectiva descrita, con puntuación en la Bush-Francis

Catatonía Rating Scale (BFCRS) de 7/14 en screening y de 15/69 en severidad.

Se adiciona Lorazepam 2mg para manejo de la sintomatología catatónica, inicia Venlafaxina para establecer tratamiento de combinación del cuadro depresivo grave y se realiza derivación a centro de referencia para Terapia Electroconvulsiva (TEC). La paciente responde al tratamiento de la sintomatología catatónica a las 24 horas de iniciado Lorazepam. La reducción de la sintomatología depresiva y de las ideas delirantes del Síndrome de Cotard se inician a los 10 días de agregados Lorazepam (3 mgs/día) y Venlafaxina (150 mgs/día), alcanzando buena respuesta a las 4 semanas. Tras dos semanas de lograda dicha respuesta, se ajusta Venlafaxina a 225 mgs día y se hace efectivo el traslado a centro de referencia para la realización de TEC.

En dicho centro es hospitalizada por 20 días, registrándose en epicrisis la favorable evolución de la paciente con la farmacoterapia, desestimando la necesidad de TEC, manteniendo el tratamiento combinado antidepressivo descrito junto a Lorazepam y Quetiapina en dosis bajas, con indicación de seguimiento ambulatorio.

Al ser controlada en el policlínico de especialidad, se observa la remisión de la sintomatología depresiva, por otra parte, los familiares reportan que ha recuperado su nivel de funcionamiento premórbido. A los 6 meses de seguimiento, puntúa 0 tanto en el screening como en la escala de severidad de la BFCRS, obtiene 1 punto en la HDRS (no deprimida) y 100 puntos (puntuación máxima sobre la capacidad de realizar actividades de la vida diaria) en el Índice de Barthel.

Discusión

Se ha presentado el caso de una paciente adulta mayor, que en el contexto de una Depresión melancólica desarrolla intensas ideas delirantes nihilistas y alucinaciones visuales aisladas. Es hospitalizada al

no conseguir respuesta a tratamiento antidepresivo y antipsicótico en contexto ambulatorio, evolucionando con síntomas catatónicos que responden rápidamente a la adición de una benzodiazepina (Lorazepam). En cuanto a la sintomatología depresiva psicótica del Síndrome de Cotard, se aprecia disminución de ésta a los diez días de la adición de Venlafaxina y Lorazepam, logrando buena respuesta al mes, por lo que se desestimó la aplicación de TEC en el centro de referencia. Tras la hospitalización, presenta remisión total de síntomas, con recuperación funcional total constatada clínicamente, a través de instrumentos y el reporte de familiares cercanos. Aunque el cuadro clínico y los hallazgos neuroimagenológicos inicialmente orientaban a la presencia de algún tipo de Demencia, esta hipótesis se fue descartando tras las evaluaciones por Neurología considerando la favorable evolución de la paciente. Aún así, se estima necesario mantener una perspectiva longitudinal del caso, con seguimiento estricto y valoraciones seriadas desde el punto de vista cognitivo.

La riqueza psicopatológica con que Cotard describió el Síndrome dista mucho del uso dado en las últimas décadas, en que ha sido reducido a un delirio nihilista.

Una excepción a lo señalado, es el estudio de Berrios y Luque (1995), en el que caracterizaron el Síndrome de Cotard tomando 100 casos de la literatura existente. Encontraron Depresión en el 89% de la muestra, los delirios nihilistas más frecuentes fueron los que se relacionaban con el cuerpo (86%) y la existencia (69%), con alta frecuencia de ansiedad, sentimientos de culpa, delirios hipocondríacos y de inmortalidad. Al analizar estadísticamente la muestra obtuvieron 3 factores: Depresión psicótica, Cotard tipo I y Cotard tipo II. El primer grupo se caracterizó por el predominio de melancolía con unos pocos delirios nihilistas. Los pacientes Cotard tipo I presentaron delirios hipocon-

driacos, nihilistas del cuerpo, concepto y existencia, que los autores señalaron como el tipo “puro” del Síndrome y su origen estaría en las delusiones y no en los trastornos afectivos, con las implicancias terapéuticas que esto podría acarrear. Por último, el grupo designado Cotard tipo II congregó ansiedad, depresión y alucinaciones auditivas constituyendo un tipo “mixto”⁽⁹⁾.

Longitudinalmente, Yamada, Katsuragi y Fujii (1999) describieron tres etapas para el Síndrome de Cotard: “Germinación” con síntomas depresivos e hipocondría como parte de las manifestaciones prodrómicas, “Afloramiento” en que se desarrolla plenamente el Síndrome con la presencia de los delirios que lo caracterizan, y “Crónica” con dos variantes: un tipo depresivo que presenta síntomas afectivos persistentes y un tipo paranoide con sistematización de los delirios⁽¹⁰⁾.

Estas observaciones proveen información valiosa y sugieren modos de categorizar casos que cursen un Síndrome de Cotard, pero no logramos contar aún con criterios definitivos e instrumentos para evaluar el síndrome. Esto limita nuestro conocimiento del cuadro, así como explica la escasez de datos epidemiológicos, la disparidad de los hallazgos neurobiológicos y las dificultades en términos de establecer diagnósticos diferenciales y esquemas de tratamiento eficaces⁽³⁾.

En el caso clínico revisado, la paciente presentó sintomatología compatible con el primer grupo descrito por Berrios y Luque (1995), es decir, una Depresión psicótica caracterizada por síntomas melancólicos con delirios nihilistas. Transitó solo por las etapas de Germinación y Afloramiento de la clasificación de Yamada et al. (1999), logrando la remisión del cuadro con el uso de tratamiento antidepresivo combinado junto a una benzodiazepina y antipsicótico atípico, sin requerimiento de TEC.

Existe cierta superposición de manifestaciones clínicas entre el Síndrome

de Cotard y la Catatonía, por lo que la evidencia de esta asociación podría ser más robusta de la que actualmente se encuentra en la literatura. Por otra parte, a menudo la Catatonía es infradiagnosticada ya que los clínicos no la pesquisan rutinariamente⁽⁸⁾. Sobre esta combinación, principalmente se encontraron reportes de caso, de ellos, la mayoría corresponde a Psicosis afectiva en adultos.

Dentro de los casos descritos con Trastorno Depresivo mayor con síntomas psicóticos, hallamos el reporte de un paciente de sexo masculino de 55 años que respondió a TEC, Olanzapina y Citalopram⁽¹¹⁾. Cohen, Cottias y Basquin (1997) presentaron el caso de una mujer de 15 años que es hospitalizada por ideas delirantes nihilistas de su propia existencia y estupor depresivo tratada con TEC, Mianserina y Amisulpiride⁽¹²⁾. McClenahan y Westphal (2006) reportaron el cuadro de un hombre de 52 años con Síndrome de Cotard asociado a catalepsia, negativismo, mutismo selectivo, mirada fija y alteraciones en la postura, que se benefició de TEC, Lorazepam y Venlafaxina⁽¹³⁾. Por otra parte, Yamada et al. (1999) presentaron una mujer de 46 años que cursó con delirios hipocondríacos y de negación de la existencia de ciertos órganos, asociado a negativismo y agitación, que respondió a TEC⁽¹⁰⁾. De manera similar, Montgomery y Vasu (2007) publicaron el caso de una mujer de 48 años que respondió a TEC⁽¹⁴⁾; y Grover, Shah y Ghosh (2010) el de una mujer de 37 años que se benefició de TEC, Olanzapina y Venlafaxina (15). A diferencia de lo que muestra la literatura en estos casos, nuestra paciente evolucionó satisfactoriamente sin necesidad de TEC.

Siguiendo con los casos publicados en los últimos cinco años de pacientes con Depresión psicótica; Simpson, Kaul y Quinn (2013) describieron el de un hombre de 68 años con delirios hipocondríacos y nihilistas de existencia que posteriormente

desarrolló excitación, mirada fija, ecopraxia, impulsividad y ambitendencia, que se benefició del uso de Olanzapina, Mirtazapina, Citalopram y Lorazepam⁽⁸⁾. Basu, Singh, Gupta y Soni (2013) presentaron el caso de una mujer de 45 años con delirios nihilistas de existencia asociado a inmovilidad, estupor, mutismo, mirada fija y catalepsia que respondió a Sertralina, Olanzapina y Lorazepam⁽¹⁶⁾. Una combinación distinta del cuadro fue descrita por Weiss, Santander y Barros (2013) reportando el caso de una mujer de 22 años con delirios nihilistas de existencia de partes de su cuerpo junto a inmovilidad, estupor, mutismo y negativismo, quien además presentó un Síndrome Neuroléptico Maligno tratado con TEC, Olanzapina y Lamotrigina⁽²⁾. Finalmente, Huarcaya-Victoria y Podestá-Ampuero (2018) publicaron el caso de un varón de 47 años con ideas delirantes nihilistas de existencia y de culpa, asociado a mutismo, flexibilidad cérea, ambitendencia y negativismo, que se benefició del uso de Venlafaxina, Aripiprazol y Diazepam⁽⁵⁾.

Además, se han encontrado casos con Síndrome de Cotard y Catatonía en el contexto de un Trastorno Bipolar con episodio depresivo reciente, como los señalados por Baeza, Salva y Bernardo (2000) en un hombre de 20 años con Síndrome de Cotard junto a inmovilidad, mutismo y rigidez muscular que requirió TEC e Imipramina⁽¹⁷⁾; y Grover, Aneja, Mahajan y Varma (2014) en una mujer de 62 años con delirios nihilistas de existencia y de inmortalidad, que posteriormente desarrolló mutismo, rigidez y negativismo, tratado con TEC, Olanzapina, Fluoxetina y estabilizadores del ánimo⁽¹⁸⁾. También se describió la comorbilidad en un hombre de 50 años con Esquizofrenia, delirios nihilistas de existencia, de culpa, condenación, inmortalidad, hipocondríacos y persecutorios, junto a inmovilidad, estupor, mutismo, mirada fija, rigidez y flexibilidad cérea, que respondió a Aripiprazol y Clonazepam a las

dos semanas de tratamiento⁽¹⁹⁾.

Lo infrecuente de la asociación constituye una limitación a la hora de extraer conclusiones con respecto al tema, sin embargo, se aprecia alta concordancia en el tratamiento de ambos síndromes en que muchos de ellos recibieron benzodiazepinas y TEC⁽⁸⁾. Weiss et al. (2013) han señalado que desde una perspectiva neurobiológica, ambas condiciones clínicas implican vías en común (orbitofrontal y motora), lo que podría explicar ciertas similitudes en la sintomatología y respuesta a tratamiento⁽²⁾. Como hipótesis, Grover et al. (2014) plantean que el desarrollo de una Catatonía en el contexto de un paciente con Síndrome de Cotard, podría deberse a un proceso de progresión de éste último y de la Depresión psicótica del caso

que presentaron⁽¹⁸⁾. Los elementos planteados por Weiss et al. (2013) y Grover et al. (2014) resultan de gran interés a la hora de establecer hipótesis que permitan esclarecer el modo en que se da la aparición conjunta de los dos síndromes, así, ambas posturas pudieran ser complementarias.

Se requieren más estudios que permitan aclarar esta relación, lo que implica un conocimiento más acabado de la patogenia, clínica y terapéutica de ambos síndromes. En este sentido, es fundamental contar con sólidos conocimientos en psicopatología y una búsqueda activa de ambas entidades clínicas, para así llegar a establecer criterios diagnósticos que nos encaminen a investigar con mayor precisión sobre su etiopatogenia.

Resumen

El Síndrome de Cotard es una condición neuropsiquiátrica poco frecuente, descrito inicialmente por Jules Cotard como un delirio hipocondríaco y luego como Delirio de negación, en que el paciente niega la existencia de partes de su cuerpo, la propia existencia y/o del mundo entero. La aparición de un Síndrome Catatónico junto al Síndrome de Cotard es aún más infrecuente. Se presenta el caso de una paciente de 72 años con una Depresión psicótica, que desarrolla un Síndrome de Cotard y posteriormente Catatonía. Logra buena respuesta tras la adición de Lorazepam y Venlafaxina al esquema farmacológico en curso, por lo que se desestima el uso de Terapia Electroconvulsiva. Se constata remisión total de síntomas y posterior recuperación funcional ad integrum, siendo evaluada a través de entrevista clínica, Hamilton Depression Rating Scale, Bush-Francis Catatonia Rating Scale e Índice de Barthel. Además, se revisan otros reportes de caso sobre esta comorbilidad, y a diferencia de la mayoría de éstos, se destaca la favorable evolución de la paciente sin necesidad de Terapia Electroconvulsiva. Aún no se ha dilucidado la relación entre ambos síndromes, aunque algunos autores han planteado la hipótesis de vías neurobiológicas compartidas y otros han postulado la aparición de síntomas catatónicos como la progresión del Síndrome de Cotard. Para aclarar estas interrogantes, son necesarios más estudios al respecto que permitan conocer la etiopatogenia de esta inusual combinación.

Palabras claves: Síndrome Cotard, Catatonía, Depresión.

Referencias Bibliográficas

1. Álvarez J, Colina F, Esteban R. Presentación de Delirios Melancólicos: Negación y Enormidad. En: Cotard J, Séglas J. Delirios Melancólicos: Negación y Enormidad (selección). Madrid: Alienistas del Pisuerga, 2008; p. XI-XXXIII.
2. Weiss C, Santander J, Torres R. Catatonia, neuroleptic malignant syndrome, and Cotard syndrome in a 22-year-old woman: A Case Report. *Case Rep Psychiatry* 2013; 2013: 452646. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/452646>.
3. Dieguez S. Cotard Syndrome. *Front Neurosci* 2018; 42: 23-34. doi: 10.1159/000475679.
4. Machado L, Filho LE, Machado L. When the Patient Believes That the Organs are Destroyed: Manifestation of Cotard's Syndrome. *Case Rep Med* 2016; 2016: 5101357. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5101357>.
5. Huarcaya-Victoria J, Podestá-Ampuero A. Síndrome de Cotard, catatonia y depresión: reporte de un caso. *Rev Neuropsiquiatr* 2018; 81 (2): 135-140.
6. Rasmussen S, Mazurek M, Rosebush P. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatr* 2016; 6 (4): 391-398.
7. Walther S, Strik W. Catatonia. *CNS Spectr* 2016; 21 (4): 341-348.
8. Simpson P, Kaul E, Quinn D. Cotard's Syndrome with Catatonia: A case Presentation and Discussion. *Psychosomatics* 2013; 54 (2): 196-199.
9. Berrios G, Luque R. Cotard's syndrome: analysis of 100 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91 (3): 185-188.
10. Yamada K, Katsuragi S, Fujii I. A case study of Cotard's syndrome: stages and diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100 (5): 396-399.
11. Ramírez-Bermudez J, Aguilar-Venegas L, Crail-Melendez D, Espinola-Nadurille M, Nente F, Mendez F. Cotard's syndrome in neurological and psychiatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010. 22 (4): 409-416.
12. Cohen D, Cottias C, Basquin M. Cotard's syndrome in a 15-year-old girl. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95 (2): 164-165.
13. McClenahan E, Westphal J. Depressed, delusional, and "dead". *Current Psychiatry* 2006; 5(7): 105-113.
14. Montgomery J, Vasu D. The use of electroconvulsive therapy in atypical psychotic presentations: a case review. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (10): 30-39.
15. Grover S, Shah R, Ghosh A. Electroconvulsive therapy for lycanthropy and Cotard's syndrome: a case report. *J ECT* 2010; 26 (4): 280-281.
16. Basu A, Singh P, Gupta R, Soni S. Cotard Syndrome with Catatonia: Unique Combination. *Indian J Psychol Med* 2013; 35 (3): 314-316.
17. Baeza I, Salva J, Bernardo M. Cotard's syndrome in a young male bipolar patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12 (1): 119-120.
18. Grover S, Aneja J, Mahajan S, Varma S. Cotard's syndrome: Two case reports and a brief review of literature. *J Neurosci Rural Pract* 2014; 5 (1): 59-62.
19. Huarcaya-Victoria J, Ledesma-Gastañadui M, Huete-Cordova M. Cotard's Syndrome in a patient with schizophrenia: case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016: 6968409.

Correspondencia:

Sergio Andrés Vergara Ramírez.
Edificio Plaza Poniente 1258, oficina 209,
Talca.

vergarasergio1@gmail.com,
cel: 9-85493299, cel: 9-42649222.

A Propósito De Un Caso De Demencia Frontotemporal – Variante, Con Síntomas Amnésicos E Imágenes Cerebrales Tipo Alzheimer.

About a case of Frontotemporal Dementia - behavioral variant, with amnesic symptoms and Alzheimer type cerebral images: report of a case.

Nilton Custodio^{1,2}, Rosa Montesinos^{2,3}, Gustavo Hernández-Córdova^{2,4}, Lizardo Cruzado⁵

Frontotemporal dementia - behavioral variant (FTD-bv), is an important cause of disability in adults under 65 years of age. It is postulated as a neurological disease with predominantly psychiatric manifestations and, therefore, constitutes a frequent differential diagnosis in psychiatric pathologies of not early onset. Although traditionally the absence of memory impairment was considered among its diagnostic criteria - as opposed to Alzheimer's disease (AD) -, several studies have found until 15% of prevalence of cases with frank mnemonic deterioration, as well as neuroimaging of one and the other can have overlap. Currently, the presence of "phenocopy syndromes" - clinical pictures similar to FTD-bv but without cognitive impairment- and cases of AD with disinhibition and behavioral symptoms, make the clinical diagnosis more complex and suggest the insufficiency of the established diagnostic criteria and the necessary adoption of paraclinical criteria. To this purpose, we present an illustrative case of FTD-bv with memory impairment and Alzheimer-like neuroimages, and we review the pertinent bibliography.

Key words: Frontotemporal Dementia; Alzheimer's Disease; Memory.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (1): 83-90.

Aceptado: 19/03/2010

Recibido: 24/02/2019

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

1. Servicio de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.
2. Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.
3. Servicio de Rehabilitación, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.
4. Laboratorios de Investigación y Desarrollo. Universidad Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
6. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Lima, Perú

Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) es un conjunto de trastornos neurodegenerativos de inicio temprano y gran heterogeneidad, tanto en su cuadro clínico como su etiología y hallazgos histopatológicos e imagenológicos ⁽¹⁾. Es la demencia con mayor componente genético y produce afectación de la conducta, las funciones ejecutivas y el lenguaje. La DFT es la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (EA) en menores de 65 años, por lo que tiene un importante impacto en personas de edad productiva ⁽²⁾. Aunque los primeros casos fueron reportados por Pick en 1892, solo recientemente se ha incrementado la investigación sobre la DFT ⁽³⁾.

La DFT se manifiesta clínicamente en dos grandes síndromes: DFT variante conductual (DFTvc), con alteraciones predominantes del comportamiento social y del control ejecutivo; y la denominada Afasia Progresiva Primaria, con los subtipos: afasia progresiva no fluente, demencia semántica y afasia logopénica, donde el lenguaje es más afectado. En la evolución, las manifestaciones de los subtipos pueden converger, debido a que la degeneración tisular afecta masivamente a los lóbulos frontales y temporales ⁽⁴⁾. Usualmente la evolución desde los primeros síntomas hasta el deceso del paciente oscila entre 5 y 7 años ⁽²⁾.

Estudios recientes hallan hasta en 15% de casos de DFT-vc, déficits en la memoria episódica similar a los de la EA, incluso desde estadios tempranos ⁽⁵⁾. Estos déficits no se explican por alteraciones en la codificación y recuperación –donde interviene el córtex prefrontal- sino en la consolidación y almacenamiento de la memoria. Asimismo, los estudios imagenológicos han hallado afectación de regiones hipocámpales y temporales en estos casos de DFT-VC, similares a las

que se aprecian en casos de EA ⁽⁶⁾. Esto contradice el paradigma diagnóstico en que la memoria no sufría alteraciones con la DFT-vc y obliga a profundizar las investigaciones que caractericen mejor este tipo de cuadros. Otro punto aún pendiente de aclaración es la naturaleza de las llamadas “fenocopias” de la DFTvc, pacientes que presentan el mismo cuadro clínico pero con una evolución muy lenta –sin deterioro en actividades de la vida diaria- y sin correlato de atrofia cortical.

A propósito del caso de una mujer de 68 años, quien en su evolución ha presentado cuadro clínico compatible con DFT-vc con marcadas alteraciones mnésicas, revisamos la bibliografía y tratamos de encuadrar el caso desde la perspectiva actual.

Caso clínico

Mujer de 68 años, viuda, madre de tres hijos, con 10 años de escolaridad. Hace siete años se notaron cambios en su actitud: de ser amable y comedida, empezó a tratar con brusquedad a los clientes de su tienda de abarrotes. Progresivamente se mostraba más irritable y ruda incluso con sus parientes: con tendencia a la desinhibición y falta de empatía. Luego de dos años observaron que empezó a tratar con vulgaridad a sus nietos: los acusaba de ser pestíferos y piojosos. Divulgaba esto a personas ajenas a la familia lo que generaba muchas discusiones. La llevaron a un neurólogo quien diagnosticó “demencia senil” e indicó donepecilo, pero sin mejoría. Mostraba conductas erráticas: dromomanía persistente y prodigalidad con desconocidos. Asimismo empezó a mostrar problemas cognitivos: preparaba los alimentos cometiendo errores como agregar sal en vez de azúcar u olvidaba apagar la hornilla. La destinaron a labores de limpieza y observaron que las repetía de manera estereotipada.

Hace tres años se evidenció descuido de su aliño: no se bañaba sino a mucha insistencia y soltaba flatos en público.

Presentaba conducta recolectora patológica: su habitación estaba llena de objetos inservibles. Si se la confrontaba, lo negaba y reaccionaba con irritación. Pero en general tendía al mutismo, a la prolongada apatía y la inmovilidad.

Hace dos años su deterioro fue más evidente: ya no podía ejecutar ninguna tarea doméstica. Empezó a presentar movimientos estereotipados con la boca en forma de chupeteo, sacando e introduciendo la lengua, en otros momentos contaba en voz baja: “1...2...3...4” con las manos detrás de la espalda. Mostraba hiperoralidad: gran apetencia por golosinas y gaseosas, se irritaba si no se las proporcionaban y subió de peso. También demostraba impaciencia: agredía si no la complacían de inmediato, y lloraba sin motivo aparente. Distintos facultativos le han diagnosticado “demencia vascular” o “enfermedad de Pick”. Recibió quetiapina en dosis crecientes hasta 400 mg, además memantina 10 mg y haloperidol 5 gotas en caso de inquietud marcada, con lo que se redujeron parcialmente su irritabilidad e impulsividad. Se le han pedido exámenes de laboratorio (biometría sanguínea, perfil renal, hepático, tiroideo, urinograma) con hallazgos dentro de lo normal, excepto su nivel bajo de vitamina B12 (87 pg/mL).

Actualmente, la paciente no presenta discurso espontáneo y mantiene estereotipias motoras y verbales. Puede comer y vestirse sola, no usa pañal. Muestra menos irritabilidad y agresividad, aunque exige golosinas y se muestra pueril. En el examen mental la hallamos despierta, inatenta, conectada al entorno, entiende órdenes simples y complejas, con hipomimia facial, bradicinética. Está desorientada en tiempo pero orientada en espacio y persona. Su lenguaje es escueto, no espontáneo. Se muestra apática, no sonrío.

A veces interviene de modo inapropiado señalando: “mi hijo es fiscal de la corte suprema” –lo que es falso-. Al final de la

entrevista pregunta repetidas veces a su hijo si ha pagado la consulta y exige marcharse. Su impaciencia dificulta la evaluación mas detenida. No tiene insight ni conciencia de enfermedad. Al examen neurológico no se hallaron anormalidades motoras ni sensitivas, aunque los reflejos osteotendinosos estaban incrementados de forma asimétrica. Babinski y Hoffman negativos bilateralmente. Reflejos primitivos: enganche digital y succión; no se encontró prensión forzada. Equilibrio y coordinación conservada. Nervios craneanos son normales. Puntajes: Mini Mental State Examination (MMSE): 20/30. Addenbrooke’s Cognitive Examination (ACE): 72/100. INECO Frontal Screening (IFS): 10/30. Clinical Dementia Rating (CDR): 2 (estadio moderado). Evaluación neuropsicológica: Severo compromiso de las funciones ejecutivas y atencionales; así como de la cognición social con leve compromiso del lenguaje y funciones visuo-constructivas; también existe marcado compromiso de la memoria verbal. En las Figuras 1,2 y 3 puede apreciarse imágenes de resonancia magnética nuclear encefálica de la paciente.

Discusión

La DFTvc representa entre el 50 a 60% de casos de la DFT y predomina en varones respecto a mujeres (2 a 1) ⁽²⁾. En el cuadro clínico, la pérdida de empatía con los demás se combina con la desinhibición, la apatía, el aplanamiento emocional y la indiferencia afectiva (1). Asimismo, es frecuente el desarrollo de movimientos estereotipados y compulsivos y conductas de hiperoralidad. Se observa falta de autocrítica e insight, así como disminución del lenguaje espontáneo y hasta mutismo ^(3,7). Existe un porcentaje en que además se presentan tardíamente alteraciones del movimiento como enfermedad de la neurona motora, parálisis supranuclear progresiva y síndrome córticobasal ⁽⁸⁾. Muchas veces se confunde

Figura 1. Resonancia magnética nuclear, corte encéfalo axial-FLAIR: Moderada a severa atrofia frontal bilateral e insular a predominio derecho. Además, se observa hiper-intensidades de sustancia blanca a nivel periventricular y a nivel de parte anterior del cuerpo calloso con dilatación de ventrículos laterales.

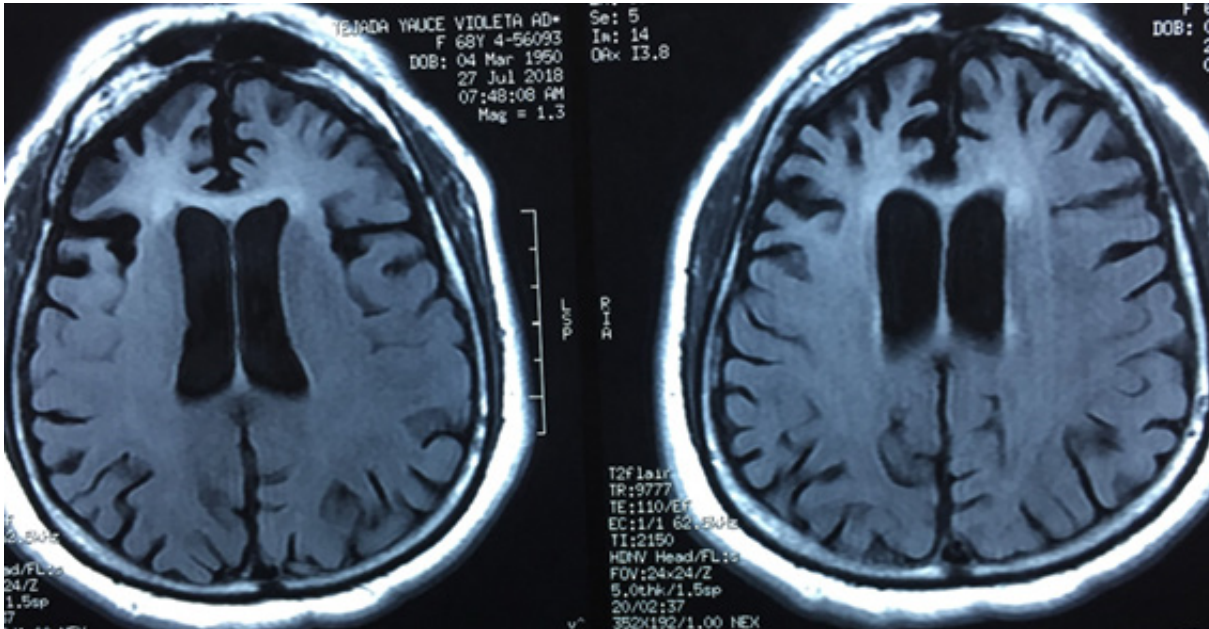


Figura 2. Resonancia magnética nuclear, corte encéfalo sagital-T1: Moderada a severa atrofia cortical frontal comparada con lóbulos posteriores.

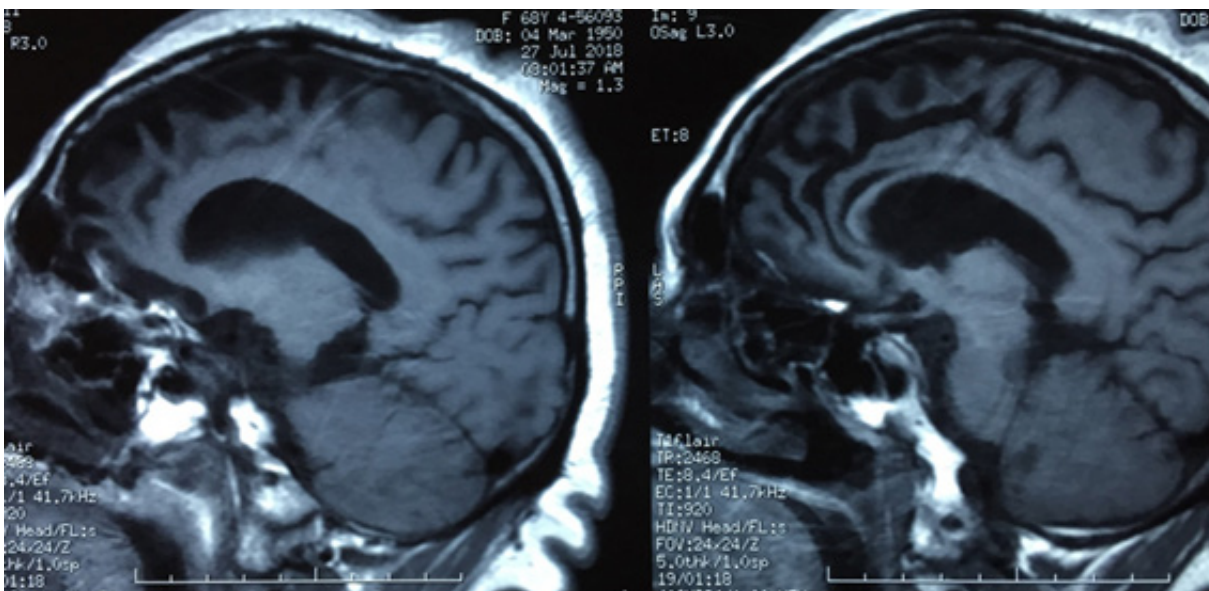
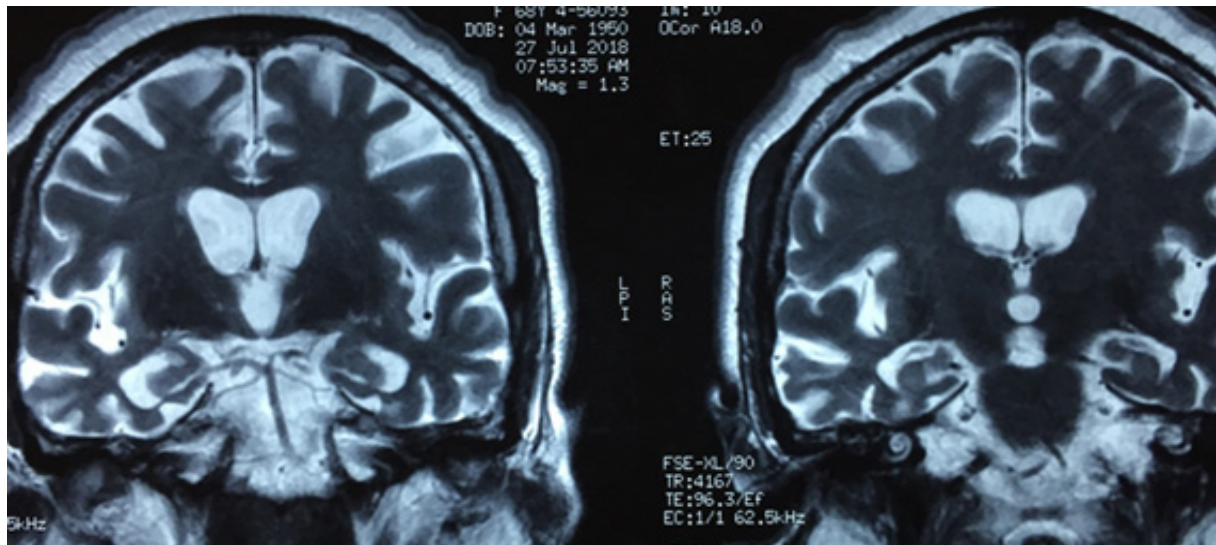


Figura 3. Resonancia magnética nuclear, corte encéfalo coronal-T2: Atrofia cortical frontal bilateral e insular a predominio derecho, con dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo. Marcada atrofia de hipocampo.



a la DFT con una serie de diagnósticos psiquiátricos (esquizofrenia de inicio tardío cuando aparecen síntomas psicóticos, manía por la desinhibición, depresión por la apatía, trastorno obsesivo compulsivo por las estereotipias), asimismo, la DFTvc en sus etapas tempranas puede originar cuadros secundarios de ludopatía, compras compulsivas, coleccionismo patológico, adicciones y otras patologías psiquiátricas (9,10).

De acuerdo a los Criterios del Consenso Internacional (2011), para establecer un diagnóstico posible de DFTvc se requiere al menos 3 de los siguientes criterios: desinhibición, apatía o abulia, pérdida de la actitud empática, conductas estereotipadas o compulsivas, hiperoralidad o cambios dietéticos, perfil neuropsicológico con alteración de funciones ejecutivas pero preservación de la memoria y habilidades visoespaciales (7). En nuestro caso, se cumplen todos los criterios clínicos para un caso posible de DFT.

En cuanto a neuroimágenes, en la DFTvc han sido característicos los hallazgos de atrofia e hipometabolismo en los lóbulos

frontales y polos anteriores de los lóbulos temporales, patrón no simétrico, sino con predominio del hemisferio derecho y de áreas como la ínsula, el giro cingulado, y zonas frontales específicas (1) se postula la susceptibilidad de estas zonas por la existencia de neuronas de von Economo, cruciales en la función del córtex prefrontal. En nuestro caso, las neuroimágenes con evidente atrofia frontotemporal e insular a predominio derecho certifican que se trata de un caso probable de DFT. La atrofia hipocampal, además, es evidente, hallazgo semejante al de EA (11).

A nivel histopatológico se denomina Degeneración lobar frontotemporal (DFLT) a la afectación atrófica de estas estructuras, reflejo de disfunción de sistemas lisosomales y proteosomales con acumulación consiguiente de agregados neurotóxicos (12). El consenso neuropatológico actual establece tres grupos principales de acúmulos proteicos: de proteína Tau, de proteína fijadora del ADN (TP-43) y de la proteína fusionada en el sarcoma (FUS). El primer grupo corresponde al 35 a 50% de casos, el segundo es mayoritario, con más del 50 % de

casos y el tercer grupo aporta un porcentaje marginal ⁽¹³⁾. A nivel genético también son tres los genes implicados: C9orf72, MAPT y GRN: si bien el 40% de pacientes tienen historia familiar de demencia, solo en 10% se halla dominancia autosómica clara. Los cromosomas mayormente implicados son el 3, 9 y 17 ⁽¹²⁾. Se han descrito diferentes patrones complejos de afectación tisular y acúmulos proteicos en función de los hallazgos genéticos descritos.

Como se ha señalado, es aún criterio para diferenciar DFTvc de EA la presencia de una memoria episódica intacta. Sin embargo, 10 a 15% de casos confirmados patológicamente como DFT presentan alteraciones de memoria episódica en estadios iniciales de la enfermedad, esto ya se había notado incluso en los casos históricos de DFT ⁽¹⁴⁾. Los resultados dispares en distintas series pueden deberse a la heterogeneidad de casos que conforman la DFT, variantes genotípicas y los diferentes modos de explorar las funciones mnésicas (6). En nuestro caso, la evaluación neuropsicológica corroboró la afectación mnésica prominente. Este fenotipo amnésico parece estar asociado a expansiones del gen C9orf72 y acúmulos de proteína TDP-43, sobre todo en el hipocampo. ⁽¹⁵⁾

Los hallazgos recientes, respecto a las “fenocopias” sugieren que en realidad son variantes de la misma DFTvc pues comparten anomalías estructurales corticales frontotemporales así como anomalías neuropatológicas ^(16,17). Esto es, habría un espectro de continuidad entre las “fenocopias” y la DFTvc, asimismo, existen interesantes aportes desde la orilla de las investigaciones sobre enfermedad de Alzheimer con variantes conductuales – disejecutivas y conductuales, es decir, enfermedad de Alzheimer pero con síntomas más bien típicos de la DFTvc ⁽¹⁸⁾: como si hubiera un muy amplio espectro cuyos extremos son la EA y la DFT típicas pero que abarcan cuadros intermedios donde

podría ubicarse nuestro caso, con síntomas típicos de DFT pero con deterioro de memoria semejante a EA. Sería ideal en nuestro caso completar el estudio con los marcadores genéticos respectivos para caracterizar debidamente nuestro caso. En la actualidad, se ha propuesto que la más adecuada identificación de los cuadros demenciales sea en base a marcadores biológicos y no en base a cuadro clínico meramente: esto abre puertas a múltiples posibilidades diagnósticas y exige no solo un afeitado examen clínico sino los avances tecnológicos consiguientes ⁽¹⁹⁾.

No existe en nuestro medio un adecuado conocimiento entre los profesionales médicos a cargo del diagnóstico las demencias, especialmente las DFT ⁽²⁰⁾. Se puede considerar a la DFTvc como un trastorno neurológico con presentación psiquiátrica. Es imprescindible que se difunda el debido conocimiento de las DFT para su adecuado diagnóstico y tratamiento. Es un tema complejo y que requiere detección temprana para evitar diagnóstico y tratamientos inadecuados. Adicionalmente, como una prometedora perspectiva científica, dado el traslape de síntomas entre la DFTvc y varias patologías psiquiátricas, se abre la perspectiva heurística de una hipotética base genética al menos en parte compartida ⁽¹⁰⁾.

Resumen

La Demencia frontotemporal – variable conductual (DFT-vc), es una importante causa de discapacidad en adultos menores de 65 años. Se postula como una enfermedad neurológica con manifestaciones predominantemente psiquiátricas y, por tanto, constituye un frecuente diagnóstico diferencial ante patologías psiquiátricas de inicio no temprano. Aunque tradicionalmente se consideraba entre sus criterios diagnósticos a la ausencia de deterioro de la memoria -como en la Enfermedad de Alzheimer (EA)-, diversos estudios registran hasta un 15% de prevalencia de casos con franco deterioro mnésico, igualmente las neuroimágenes de uno y otro cuadro demencial pueden tener un traslape. Actualmente la presencia de “síndromes de fenocopia” -cuadros clínicos semejantes a DFT-vc pero sin deterioro cognitivo- y casos de EA con síntomas de desinhibición y conductuales, tornan más complejo el diagnóstico clínico y sugieren la insuficiencia de los criterios establecidos para el diagnóstico y la necesaria adopción de criterios paraclínicos. Con ese fin presentamos un caso ilustrativo de DFT-vc con deterioro de la memoria, y revisamos la bibliografía pertinente.

Palabras clave: Demencia Frontotemporal; Enfermedad de Alzheimer; Memoria.

Referencias Bibliográficas

1. Warren JD. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 2013;347:f4827.
 2. Waldö ML. The Frontotemporal Dementias. *Psychiatr Clin N Am*. 2015; 38(2):193-209.
 3. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin*. 2017; 35(2): 339–374.
 4. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer’s dementia 1: Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015; 386(10004): 1672–1682.
 5. Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*. 2012; 135: 678–692.
 6. Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, et al. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1251-1264
 7. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134: 2456–2477.
 8. Bott NT, Radke A, Stephens ML, Kramer JH. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2014 ; 4(6): 439–454.
 9. Pose M , Cetkovich M, Gleichgerricht E , Ibáñez A, Torralva T, Manes F. The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adulthood. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(2): 159–167.
- Galimberti D, Dell’Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: Epidemiology, Phenotypes, and Differential

10. Diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015; 15; 78:684–692.
- Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum*. 2016;22(2):464–489.
- Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Semin Neurol*. 2014; 34:189–201.
11. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol*. 2017; 27: 723–736.
12. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014; 75: 582–8.
13. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(8): 457–476.
14. Steketee RME, Meijboom R, Bron EE, Osse RJ, Koning I, Jiskoot LC, et al. Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *NeuroImage Clinical*. 2016; 11: 595–605.
15. MeijboomR, Steketee RME, de Koning I, Osse RJ, Jiskoot LC, de Jong FJ, et al. Functional connectivity and microstructural white matter changes in phenocopy frontotemporal dementia. *Eur Radiol*. 2017; 27:1352–1360.
16. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer’s disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015: 138; 2732–2749.
17. Custodio N. Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018; 81: 55-57.
18. Custodio N, Becerra-Becerra Y, Cruzado L, Castro-Suárez S, Montesinos R, Bardales Y, et al. Nivel de conocimientos sobre demencia frontotemporal en una muestra de médicos que evalúan regularmente a pacientes con demencia en Lima-Perú. *Rev Chil Neuropsiquiat*. 2018; 56: 77-88.
- 19.
- 20.

Correspondencia:
 Lizardo Cruzado
 Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”. Lima, Perú.
 Jr. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres, Lima 15102.
 lizardo.cruzado.d@upch.pe
 Teléfono móvil: (051) 995733555

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

(Actualización: Octubre de 2014)

1. **Formato general.**- Los trabajos deben ser originales e inéditos, estar escritos en español y ajustarse a las normas de publicación de la Revista. Todo trabajo deberá ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2014 www.icmje.org. Información editorial adicional, se encuentra en la página Web de la World Association of Medical Editors, www.wame.org. Todo el material debe ser enviado al Editor de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, incluyendo el material para suplementos.
2. **Arbitraje por expertos pares.**- Los trabajos que cumplan con los requisitos formales serán sometidos a arbitraje por dos expertos pares que no son parte interesada del comité editorial. Las opiniones de los expertos serán transmitidas al editor asociado o al editor y luego serán informadas al autor en forma anónima. Si la opinión de los árbitros, sobre la pertinencia de publicar el trabajo en evaluación fuese dispar y uno aprobara y el otro rechazara, el comité editorial tomará la decisión final al respecto. Cuando existan sugerencias de los expertos sobre la necesidad de realizar algunas modificaciones en la presentación de un trabajo para su publicación, el comité editorial revisará las futuras versiones para evaluar el cumplimiento de los cambios solicitados. La Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original. La nómina de revisores árbitros consultados se publica en el último número de cada año.
3. **Forma de envío del material.**- Vía correo electrónico, usando programa Microsoft Word, se solicita explícitamente no usar formato wordpad de computadores MAC). El manuscrito deberá tener el siguiente formato vía correo electrónico, hojas numeradas en el ángulo superior derecho, comenzando en la página del título, sin membretes, escritas sólo por un lado, márgenes de 3 cm en todos sus bordes, doble espacio, fuente Times New Roman de 12 puntos y justificada a la izquierda. La extensión del texto y elementos de apoyo considera límites máximos según el tipo del trabajo: artículos de revisión hasta 3.500 palabras, 80 referencias y 5 Tablas o Figuras; trabajos de investigación hasta 3.000 palabras, 40 referencias y 5 Tablas o Figuras; casos clínicos hasta 2.500 palabras, 20 referencias y 4 Tablas o 2 Figuras; club del artículo hasta 2.000 palabras, 10 referencias y 3 Tablas o Figuras; las cartas al Editor hasta 1.500 palabras, incluyendo hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.
4. **Página inicial.**- Se escribirá el título del trabajo en forma breve informativa, en español y en inglés. Se debe señalar a los autores con nombre de pila, apellido paterno, inicial del apellido materno. Quienes deseen usar su apellido materno en forma completa podrán poner un guión entre ambos apellidos. Señale el nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció cada autor durante la ejecución del trabajo; fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (grants), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, el análisis o la interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito (ver conflicto de intereses en punto 13). Señale con letras minúsculas en «superíndices» a los autores que no sean médicos y use dichos superíndices para identificar su título profesional o su calidad de alumno de una determinada escuela universitaria. En forma separada se explicitará el nombre, dirección postal, dirección electrónica y teléfono del autor que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito y del contacto con el comité editorial. Al pie de esta página debe mostrarse un recuento computacional de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión (se excluyen para el recuento, la página inicial, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, Tablas y Figuras).
5. **Segunda página.**- Debe incluir un resumen en español de no más de 250 palabras. El formato,

en los trabajos de investigación, debe incluir explícitamente: Introducción, método, resultados y conclusiones. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores deben proponer al menos 3 palabras clave o key words (en español e inglés), que deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings). Los autores deben proporcionar su propia traducción del título y resumen al inglés.

6. **Formato ético.**- Cuando se incluyan experimentos en seres humanos, explicitar que los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (1975), actualizadas en el 2008 y adjuntar la aprobación del Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio. Cuando se informe de experimentos en animales, los autores deben indicar explícitamente si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.
7. **Formato de artículos y unidades de medida.**- Los autores no están obligados a un formato uniforme, aunque en los artículos de investigación se recomienda el empleo de secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. Así mismo Cuando se trate de un trabajo de investigación, en la sección método describa: la selección de los sujetos estudiados: Pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso los estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados. Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metros, kilogramos, o litros) o sus múltiplos y decimales. La temperatura se debe expresar en grados Celsius. La presión sanguínea en milímetros de mercurio. Respecto de los resultados, preséntelos en una forma clara y lógica dejando la discusión para la sección correspondiente. Las conclusiones deben estar relacionadas con los objetivos del estudio evitando hacer afirmaciones y conclusiones que no se fundamenten en los resultados.
8. **Tablas.**- Las tablas se presentan en hojas separadas, indicando la posición aproximada que les corresponde en el texto, se identifican con números arábigos y texto en su borde superior. Enumere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales. Las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la Tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.
9. **Figuras.**- Denominamos “Figura” a cualquier ilustración que no sea Tabla (Ej: gráficos, radiografías, registro EEG y EMG, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta. Los símbolos, flechas o letras

empleados en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo. Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato. Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación y los métodos de tinción empleados. El envío en formato electrónico de estas figuras debe ser en la más alta resolución que permita su reproducción. La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista, su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores.

10. **Referencias.-** Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto, no exceder las 40 (salvo los trabajos de revisión en que el comité editorial podrá aceptar hasta 80, si lo considera necesario) y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

11. **Formas de citar.-** Detalles de formatos y ejemplos sobre el modo correcto de citar los diversos tipos de referencias se encuentran en “Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas”. www.icmje.org. A continuación se ilustran algunas de las formas de más frecuente uso:

I. **Revistas**

a. *Artículo estándar*

Formato: Autor(es), título del trabajo, nombre de la revista según abreviatura del Index Medicus, seguido del año; volumen: páginas inicial y final con números completos. (Hemos optado por omitir el número, dentro del volumen). Se listan sólo los seis primeros autores; si el número de estos es superior a seis, deben indicarse los primeros seis y añadir la expresión *et al.* en cursiva. Brink G. Trastornos de la vigilia y el sueño. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1965; 4: 14-21 Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-1012.

b. *Organización como autor*

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282-284.

c. *Volumen con suplemento*

Carvajal C. Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2002; 40 Supl 2: 20-34.

d. *Numeración de páginas con números romanos*

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: xi-xii.

II. **Libros y monografías**

Formato: autores, título del libro, ciudad en la que fue publicado, editorial y año. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí.

a. *Autor(es) de la obra en forma integral*

Matte I. Estudios de psicología dinámica. Santiago de Chile: Ediciones de la Universidad de Chile,

- 1995.
- b. *Editor(es) compilador(es) como autor(es)*
Pumarino H, Pineda G, editores. Hipotálamo e Hipófisis. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello; 1980.
 - c. *Capítulo de libro*
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

III. Otras fuentes

- a. *Material electrónico*
Revista on-line
Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. Emerg Infect Dis [serial online] 2003 Sept [date cited]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no9/03-0362.htm> Documento en sitio Web de organización International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated October 2014. Disponible en URL: <http://www.icmje.org/>
12. **Agradecimientos.**- Exprese sus agradecimientos sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo.
 13. **Documentos asociados.**- Guía de exigencias para los manuscritos, declaración de responsabilidad de autoría, transferencia de derechos de autor y declaración de conflicto de intereses. Los cuatro documentos deben ser entregados junto con el manuscrito, cualquiera sea su naturaleza: Artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito, pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario.

GUÍA DE AUTOEVALUACIÓN DE EXIGENCIAS PARA LOS MANUSCRITOS

Deben ser aplicadas al recibir el trabajo. En caso de que no se cumplan algunos de los puntos, se devolverá el artículo al autor para que haga las modificaciones pertinentes.

1. Este trabajo es original e inédito (salvo resúmenes de congresos) y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión del Comité Editorial de esta Revista.
2. El texto está escrito a doble espacio, en tamaño carta, letra Times New Roman de 12 puntos.
3. Se respeta el límite máximo de longitud de 12 páginas, para los trabajos de investigación y 15 para los trabajos de revisión.
4. Tiene título en español y en inglés.
5. Tiene un resumen estructurado en inglés y en español, de no más de 250 palabras con palabras clave y key words.
6. Las citas bibliográficas no sobrepasan las 40 (80 si es una revisión) y están de acuerdo al formato exigido por la Revista. Se cita por orden de aparición en el texto.
7. Las tablas y figuras están en hojas aparte, las figuras tienen identificación y marca de orientación al dorso y lecturas en hojas ad hoc, la calidad es buena y permite la necesaria reducción en la imprenta. Se adjunta 1 ejemplar de c/u.
8. Si se reproducen tablas o figuras de otras publicaciones, éstas se acompañan de la autorización escrita de los autores para su reproducción.
9. Se indican números telefónicos, fax y correo electrónico del autor.
10. Están completas las declaraciones de autoría y de transferencia de derechos de autor.

DECLARACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA Y TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE AUTOR

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores de manuscritos. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, pueden agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna «Códigos de Participación» anoté personalmente todas las letras de códigos que designan/identifican mi participación en este trabajo, elegidas de la siguiente Tabla:

Códigos de Participación

- | | |
|--|--|
| A Concepción y diseño del trabajo | G Aporte de pacientes o material de estudio |
| B Recolección/obtención de resultados | H Obtención de financiamiento |
| C Análisis e interpretación de datos | I Asesoría estadística |
| D Redacción del manuscrito | J Asesoría técnica o administrativa |
| E Revisión crítica del manuscrito | K Otras contribuciones (definir) |
| F Aprobación de su versión final | |

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, los derechos de autor serán transferidos a esta última. Asimismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que el Editor de la Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, considere conveniente.

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR, CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

Código

Nombre y Apellidos	Profesión	participación	Firma
.....
.....
.....
.....
.....

Fecha:

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Esta declaración debe ser completada por separado, por cada uno de los autores de un artículo

Existe un conflicto de intereses toda vez que un interés primario (tales como el bienestar de los pacientes, o la validez de una investigación científica) pueda verse afectado por un interés secundario (tales como una ganancia o rivalidades personales).

El Comité Editorial de la Revista de Neuro-Psiquiatría ha estimado necesario solicitar a los autores que presenten trabajos para su publicación, que informen mediante una declaración sobre los denominados conflictos de intereses. El objetivo es entregar al equipo editor, revisor árbitro y lector, los antecedentes necesarios para juzgar apropiadamente un artículo presentado para su consideración.

Por favor responda las siguientes preguntas

1. ¿Ha aceptado usted a título personal algunos de los siguientes beneficios, de instituciones que pudiesen de algún modo verse afectadas monetariamente por las conclusiones de su artículo?

- Apoyo económico para asistir a un congreso o actividad educativa.
- Honorarios por dictar una charla.
- Fondos para investigación
- Fondos para contratar alguno de sus colaboradores
- Honorarios por consultoría

2. ¿Ha tenido usted alguna relación laboral con alguna organización que pudiese de algún modo verse beneficiada o perjudicada económicamente por la publicación de su artículo (o carta)?

- Sí
- No

3. ¿Posee usted acciones u otros intereses económicos en alguna organización que pudiese de algún modo verse beneficiada o perjudicada económicamente por la publicación de su artículo (o carta)?

- Sí
- No

4. ¿Ha actuado usted como parte en algún conflicto legal, en el tema al cual se refiere su publicación?

- Sí
- No

5. ¿Tiene usted algún otro conflicto de intereses que estime debe ser declarado?

- Sí
- No

En caso afirmativo, por favor especifíquelo a continuación: Si Usted ha contestado afirmativamente alguna de las cinco preguntas precedentes, por favor escriba una breve declaración, la que será publicada junto con su artículo, al final del texto y antes de las referencias (espacio de agradecimientos). Un modelo de declaración se entrega a continuación:

Conflicto de intereses: R X ha recibido ayuda económica de parte del Laboratorio XX para asistir a congresos de la especialidad. Ha recibido, además, honorarios por su participación en actividades de educación y promoción organizadas por la misma empresa.

Si ninguna de sus respuestas fue afirmativa, se publicará el siguiente párrafo junto a su artículo:

El autor no declaró posibles conflictos de intereses. Los autores no declararon posibles conflictos de intereses.

Si bien esté formulario se centra a conflictos de intereses de carácter económico, usted puede declarar conflictos de cualquier otra naturaleza, que puede juzgar necesario informar a los lectores.

Elija una de las dos alternativas siguientes:

1. Por favor inserte "ningún conflicto por declarar" en la declaración de conflictos de intereses.
2. Por favor inserte la siguiente declaración de conflictos de intereses:

Título del Artículo:

Nombre del autor:

Firma:

Fecha:

Adaptado del formulario de declaración de conflictos de intereses adoptado por el *British Medical Journal*.

Disponible en URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/317/7154/291/DC1>

