

Editorial

Subespecialidades en Neurología: ¿Emergentes, convergentes, divergentes?
Neurological Subspecialties: Emerging, Converging, Diverging?

Jaime Godoy 177

Artículos Originales / Original Articles

Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés postraumático en la adultez
Childhood maltreatment as a risk factor for posttraumatic stress disorder in the adulthood

Carolina Marty M. y César Carvajal A. 180

Genética de la Violencia

Genetic of Violence

Marcela Jara V. y Sergio Ferrer D. 188

Regulación emocional y psicopatología: el modelo de vulnerabilidad/resiliencia

Emotion regulation and psychopathology: The vulnerability/resilience approach

Jaime Silva C. 201

Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia

Neuropsychological assesment in schizophrenia

Mónica Servat P., Yael Lehmann S., Karen Harari A., Luis Gajardo I. y Pedro Eva C. 210

Aspergilosis meningovascular: Caso clínico

Meningovascular aspergillosis: Case report

Jorge Nogales-Gaete, Claudio Navarrete A., Jorge González V., David Sáez M., Marcelo Quijada V., y Luis Espinoza M. 217

Club del Artículo / Paper Club

Gliomas de bajo grado: Viejas controversias, nuevas evidencias

Low grade glioma: Old controversies, new evidences

Raúl Valenzuela M. 227

Nota de Actualización / Update Note

Consideraciones sobre las complicaciones motoras y neurotoxicidad de la levodopa en la enfermedad de Parkinson

Motor complications and neurotoxicity associated with levodopa use in Parkinson disease

Pablo Venegas F. 231

Imágenes en Neurología / Images in Neurology

Resonancia nuclear magnética en atrofia multisistémica: signo de la cruz y otras alteraciones

Magnetic resonance imaging in multiple system atrophy: the cross sign and other manifestations

Marcelo Miranda C., Marcelo Galvez M., y Pablo Venegas F. 236

Reseña Histórica / Historical Note

Jerónimo Letelier Grez (1873 - 1934): Primer médico director de la Casa de Orates

Jerónimo Letelier Grez (1873 - 1934): First physician head of the house of lunatics

Enrique Escobar M. 239

Comentario de Libro / Book Review

How to practice Brief Psychodynamic Psychotherapy

Gustavo Figueroa C. 243

Psicopatología de la mujer

Gustavo Figueroa C. 246

Guía de medicina ambulatoria y hospitalaria de UNIFESP/EPM: Trastornos alimentarios y obesidad

Rosa Behar-Astudillo 250

Guías de medicina ambulatoria y hospitalaria de UNIFESP/EPM: Psiquiatría

Hernán Davanzo C. 252

Subespecialidades en Neurología: ¿Emergentes, convergentes, divergentes? Neurological Subspecialties: Emerging, Converging, Diverging?

The expansion of knowledge in neurological science has given rise to numerous subspecialties, and it now seems necessary to reflect on the role to be played by these subspecialties in a country such as ours. There is undoubtedly a need for these developments, at least in medical schools, since subspecialists not only keep abreast of developments in their particular areas of expertise, thus improving postgraduate education in neurology, but also improve clinical practice. Still, it is clear that this model should not replace general neurology, since an overall vision is necessary for treating patients and for making decisions on allocating resources. How these subspecialties are to be licensed is an upcoming issue that will probably need to be dealt with over the long term. At the same time, neurology is also facing the challenge of converging with other specialties in areas such as sleep medicine, neurointensive medicine, neuroradiology, etc. In short, keeping general neurology in the ward while respecting and fomenting the development of subspecialties is one of the many challenges we face as neurology as a science grows.

Key words: neurology, subspecialties neurological formation, clinical practice.

Palabras clave: neurología, subespecialidades formación neurológica, práctica clínica.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 177-179

La progresiva diferenciación de la práctica médica en subespecialidades obedece principalmente al crecimiento del conocimiento e información en todas las áreas de la medicina, que en los últimos años llega a ser explosiva. Ciertamente que en Neurología este fenómeno también se ha dado y seguirá dando, probablemente cada vez con más fuerza. Esta transformación puede ser fácilmente percibida si pensamos en lo que era la antigua pero todavía cercana y amplia neuropsiquiatría y la contrastamos con propuestas recientes que llevan incluso a plantear la necesidad de crear la neurología “redox”⁽¹⁾, subespecialidad que estudia las enfermedades del sistema nervioso relacionadas con la acción de radicales libres y el stress oxidativo. Como todo nuevo cambio, el proceso plantea controversias, dudas e incertidumbres. ¿Es conveniente en Chile desarrollar subespecialidades en Neurología?, ¿Cuáles son sus ventajas y desventajas? ¿Cuál es el rol entonces del “neurólogo general? ¿Cómo debiera hacerse este proceso?, ¿Cómo impacta la formación de neurólogos y la práctica clínica? etc. No existe en verdad debate en la literatura mundial respecto de este tema; a juzgar por la estructura y funcionamiento de los servicios de Neurología en los países desarrollados simplemente se da por hecho. Ciertamente en nuestro país, hasta donde tenemos conocimiento, tampoco ha sido objeto de debate, pero considerando nuestras particularidades el tópico merece revisión y es este un llamado a iniciarla.

Comencemos por reconocer algunos hechos. Por una parte durante décadas han existido áreas de la neurología, principalmente relacionadas con la práctica de algunas técnicas, que se han constituido en subespecialidades, como son la electroencefalografía y la electromiografía, en ocasiones practicadas am-

bas bajo el alero de la “neurofisiología clínica”. No es difícil encontrar justificación a esta segmentación. Es evidente que, como toda técnica, éstas requieren entrenamiento sistematizado y experiencia, es decir especialización, entendiéndose que todo neurólogo general debe tener conceptos generales acerca de ellas y sobretodo ser capaz de contextualizar clínicamente sus resultados. Progresivamente estas subespecialidades han devenido en otras más amplias, que apropiadamente integran la clínica, como son la epileptología y las enfermedades neuromusculares. Por otra parte en nuestro país a nivel de las sociedades científicas y en particular en la nuestra, ha habido una progresiva estructuración en grupos interesados en áreas particulares de la Neurología, lo que habitualmente lleva a los neurólogos que participan en estas asociaciones a tender a una práctica clínica preferentemente centrada en esas disciplinas. De hecho, la actual dinámica de nuestra sociedad está basada en estos grupos de trabajo, los que han aumentado en número y diversidad. Todos ellos representan lo que en el mundo es una subespecialidad neurológica reconocida, entendiéndose por esta a aquellas prácticas preferentes, que cuentan con programas de entrenamiento formales, en algunos casos con sistemas de validación y reconocimiento por entes autónomos (los llamados “boards” estadounidenses) y que generalmente están agrupados en sociedades internacionales de la especialidad. Entre ellas tenemos la neurofisiología clínica, trastornos del movimiento, demencias, epilepsia, sueño, enfermedades neuromusculares, enfermedades cerebrovasculares, cefalea, neuroinfectología, neuroinmunología, neuro-oncología, etc.

No cabe duda que esta especialización es necesaria y útil, al menos en cuanto a generar polos de desarrollo para estas distintas áreas del conocimiento neurológico, provocando un impacto muy favorable tanto en la formación de neurólogos como en la actualización de las prácticas clínicas. Sin personas verdaderamente interesadas en estos desarrollos de punta es muy difícil llevar a cabo innovaciones en la práctica clínica. En ese sentido, al menos a nivel de los centros formadores es indispensable contar con académicos bien entrenados en estas distintas áreas, capaces de orientar y plasmar las actualizaciones requeridas en la distintas subespecialidades. Más allá del aporte directo que puedan hacer a sus pacientes y alumnos, estos subespecialistas habitualmente contribuyen además a diseminar el conocimiento a través de las actividades docentes de las sociedades científicas así como ayudar al diseño de políticas públicas en sus respectivas disciplinas. Ciertamente agrega valor a la existencia de subespecialistas la utilidad que prestan, por su conocimiento y experiencia acumulada, en los casos inhabituales o de particular complejidad.

Simultáneamente casi no cabe discutir si esa creciente subespecialización debiera reemplazar la práctica como neurólogo general: la respuesta claramente es no. Una visión muy restrictiva puede resultar inadecuada en medios como el nuestro en que la optimización de la relación costo-beneficio es un imperativo ético; tal visión sesgada eventualmente puede llevar a sobreutilización de recursos y a errores en la práctica clínica precisamente por la carencia de una visión de conjunto. El neurólogo general es insustituible y más aún los subespecialistas no deben perder su identidad de neurólogos generales. Nuestros centros formadores, especialmente los más desarrollados, no deben perder de vista este punto.

Actualmente la formación de neurólogos en Chile es hecha principalmente por neurólogos generales y recientes recomendaciones para los centros formadores de la ASOFAMECH sólo incluyen la “neurofisiología diagnóstica” como “asignatura necesariamente complementaria”⁽²⁾, correspondiendo el resto de la formación especializada sugerida a otras especialidades médicas (psiquiatría, radiología, neuropediatría). Sin embargo, recomendaciones extranjeras⁽³⁾ incluyen la participación activa y habitual de subespecialistas como un estándar, probablemente acorde con las condiciones del desarrollo neurológico en esos países. Así, el Consejo de Acreditación de Educación de Graduados en Estados Unidos señala que los Programas de Neurología deben contar con docentes especializados en todas las disciplinas relacionadas con la neurología, mencionando entre ellas la neuro-oftalmología, enf. neuromusculares, enf. cerebrovasculares, epilepsia, trastornos del movimiento, cuidados intensivos,

neurofisiología clínica, neurología de la conducta, neuroinmunología, neurogenética, neuroimagenología, neurooncología, sueño, etc.

Asistimos también a la progresiva pérdida de límites entre distintas especialidades mayores, con el surgimiento de nuevas áreas de subespecialización y en las que Neurología debe liderar y desarrollarse. Así por ejemplo, la Medicina del Sueño resulta de la convergencia de varias disciplinas que incluyen además la psiquiatría, la medicina broncopulmonar, la otorrinolaringología etc. Del mismo modo los especialistas en Neurointensivo pueden provenir tanto de Neurología como de Medicina Intensiva, requiriéndose en este caso claramente una formación adicional que por ahora nuestros programas no pueden dar pero debieran alentar. Un caso particular en la que el desarrollo de subespecialistas provenientes de Neurología ha quedado claramente atrás en nuestro país es el de la Neuroradiología, tanto convencional como intervencional, sin que existan fundamentos para ello.

La acreditación de la subespecialidades neurológicas es sin duda un desafío pero de largo plazo. Desde luego no existe actualmente una masa crítica de subespecialistas formalmente entrenados en programas nacionales, constituyendo éstos todavía más bien la excepción. Tampoco hay probablemente un número crítico de neurólogos con formación en programas de subespecialidad en el extranjero, lo que llevaría a que las acreditaciones fuesen basadas en la dedicación clínica preferente.

Mantener la unidad en torno a la neurología general, respetando la necesaria tendencia a la divergencia que caracteriza la subespecialización es un desafío no menor al que deberemos hacer frente cada vez con más frecuencia.

Referencias

- 1.- Schipper HM. Redox neurology: visions of an emerging subspecialty. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012: 342-55
- 2.- Nogales-Gaete J, Godoy J, Eurolo J. Propuesta de criterios mínimos para la acreditación de programas y centros para la formación de especialistas en Neurología, regulados por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH). *Rev Chil Neuro-psiquiatr* 2003; 41 (3): 213-218
- 3.- Accreditation Council for Graduate Medical Education Program Requirements for Residency Education in Neurology. Disponible en URL: http://www.acgme.org/acWebsite/downloads/_RRCprogReq/180pr105.pdf

Jaime Godoy
Editor Asociado Neurología

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés postraumático en la adultez

Childhood maltreatment as a Risk Factor for Posttraumatic Stress Disorder in Adulthood

Carolina Marty M. y César Carvajal A.

There are a variety of factors that determine an individual's susceptibility to developing posttraumatic stress disorder (PTSD). In this paper, we review recent studies on the role of childhood maltreatment in the subsequent development of PTSD, and the possible psychosocial and neurobiological mechanisms mediating this relationship. We found that childhood maltreatment is linked with later development of PTSD. This could be due to insecurity in relationships, alexithimia, or long-term changes in the neurobiological systems involved as a response to the stressful event. The information provided may be clinically relevant in preventing and treating PTSD.

Key words: childhood maltreatment, Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), child sexual abuse, child abuse, childhood mistreated.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 180-187

Introducción

El Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) fue descrito por primera vez en 1980, en la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM III), aunque debe tenerse en cuenta que las primeras descripciones clínicas provienen de la Grecia clásica. Surge como respuesta a un acontecimiento estresante que causaría, por sí mismo, malestar generalizado en gran parte de las personas expuestas a catástrofes, combates, violaciones, accidentes graves o que son testigos de una muerte violenta^(1,2).

En general, se presenta la tríada sintomatológica de fenómenos invasores, conductas de evitación y síntomas de hiperalerta por al menos un mes⁽³⁾.

La prevalencia del TEPT va entre 0,5 y 10,8% para los hombres y entre 1,3 y 18,3% para las mujeres⁽²⁾. Además, existen grupos de mayor riesgo como los individuos expuestos a situaciones de combate: en Estados Unidos alrededor del 30% de los veteranos de Vietnam experimentaron este trastorno⁽¹⁾. Por lo tanto, este diagnóstico constituye un problema de salud pública por su prevalencia, por afectar de preferencia a población activa, por presentarse tanto en pobla-

Recibido: Abril 2004
Aceptado: Mayo 2005

Departamento Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

ción general como en combatientes, por la incapacidad que genera y por los altos costos de salud que implica.

No todas las personas expuestas al mismo trauma desarrollan TEPT, por lo que se ha investigado factores que aumenten la vulnerabilidad para desarrollar esta patología. Entre éstos destacan factores demográficos (sexo femenino, bajos niveles de educación e ingresos, ser divorciado o viudo), trastornos psiquiátricos y de personalidad (trastornos afectivos, ansiosos, abuso de sustancias, personalidades evitativas, antisociales o neuróticas), factores cognitivos (bajo nivel intelectual, signos neurológicos blandos), factores biológicos (hiperactivación noradrenérgica, hipofunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal), factores genéticos, y exposición previa a sucesos traumáticos, especialmente a edad temprana (maltrato infantil)⁽⁴⁾.

El maltrato infantil se define como todo comportamiento o discurso adulto que transgreda los Derechos del Niño⁽⁵⁾. Dentro de los tipos de maltrato se encuentra:

- **El abuso sexual**, definido como cualquier tipo de actividad sexual con un niño o niña en la cual el agresor está en una posición de poder y el niño se ve involucrado en actos sexuales que no es capaz de comprender o detener.
- **El maltrato físico**, es toda acción no accidental, por parte de un adulto, que provoque daño físico, lesión o enfermedad en el niño (es siempre activo).
- **El maltrato emocional**, que se expresa por medio de insultos, críticas permanentes, ridiculizaciones, rechazo, amenazas, constantes bloqueos de las iniciativas de los niños.
- **Abandono - negligencia**, se refiere a situaciones en que los padres o cuidadores, estando en condiciones de hacerlo, no dan el cuidado y protección que los niños necesitan para su desarrollo.

Se estima que el maltrato infantil sobrepasa el millón y medio de niños afectados al año en Estados Unidos; su prevalencia varía entre 6 y 62%^(6,7). Estudios chilenos muestran porcentajes

similares. Por ejemplo, un estudio realizado por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) el año 2000, con una muestra extrapolable a todo el país, demostró que el 73,6% de los niños recibe algún tipo de violencia por parte de sus padres, poco más de la mitad es víctima de violencia física y 25% es víctima de violencia física grave⁽⁸⁾. Este estudio se llevó a cabo mediante un cuestionario autoaplicado en población escolar. De la Barra *et al.*, estimaron la prevalencia de maltrato en niños y adolescentes menores de 15 años, en una comuna suburbana de Santiago metropolitana, a partir de la información registrada durante tres meses en escuelas, consultorios, servicios de urgencia, policía y juzgados. Se calculó una tasa de 23,1% de maltrato en educación, 25,3% en salud y 27,1% en justicia⁽⁹⁾.

En el estudio de Florenzano *et al* se estimó la prevalencia de trauma psíquico infantil, mediante el recuerdo anamnésico, en una población de mujeres hospitalizadas en distintos servicios clínicos de dos hospitales de la Región Metropolitana. De las 159 pacientes encuestadas, 63,1% referían al menos un suceso traumático durante la niñez. La experiencia traumática más frecuentemente recordada fue la separación traumática de alguno de los padres (34%), seguida de castigos físicos (27%)⁽¹⁰⁾.

Por último, de los niños/as vigentes al 30 de junio de 2003 en centros subvencionados por el SENAME, el 43,0% había sido víctima de maltrato infantil. De este último universo, el 14,5% había sido víctima abuso sexual y maltrato físico grave⁽⁵⁾.

En definitiva, la prevalencia de maltrato infantil es muy variable, dependiendo de la población estudiada, los instrumentos usados, el entrevistador, tipos de maltrato buscados y si es recuerdo retrospectivo o situación actual.

El maltrato infantil también tiene consecuencias a largo plazo, en término de mayor incidencia de psicopatología en la adultez: depresión, trastornos ansiosos, trastornos graves de personalidad, abuso de sustancias, trastornos alimentarios, somatización y TEPT^(11,12).

El objetivo de esta revisión es examinar los

estudios que proporcionan información sobre la relación entre el antecedente de maltrato infantil y el desarrollo de TEPT en la adultez ante nuevos sucesos traumáticos. Además se analizarán los posibles factores psicosociales y neurobiológicos que median esta relación. La información aportada podría tener implicaciones clínicas en la prevención y tratamiento del TEPT.

Metodología

Mediante una revisión bibliográfica se identificaron trabajos que abordaran la relación entre maltrato infantil y TEPT, y por otra parte, trabajos que discutieran factores psicosociales y neurobiológicos que explicaran esta relación.

Los estudios seleccionados fueron localizados mediante internet, utilizando las bases de datos *Medline*, *Google*, *Scielo*, *Academic Search Premier*, *Psychology and Behavioral Sciences Collection*, de publicaciones relativamente recientes (1993-2004). Se emplearon como palabras claves: *childhood maltreatment*, *Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)*, *childhood sexual abuse (CSA)* y *childhood trauma*.

Se incluyeron algunos trabajos para el marco conceptual, y estudios que se enfocaran en los objetivos previamente propuestos y con un buen método estadístico (diseño apropiado para el objetivo de la investigación, muestras en lo posible representativas, precisión en la descripción de materiales y métodos, hipótesis bien formuladas). Se excluyeron los trabajos que relacionaban maltrato infantil con TEPT a temprana edad. El diagnóstico de TEPT debía ser realizado según criterios DSM (III-IV). Una limitación fue el amplio concepto de maltrato infantil, por lo que se seleccionaron trabajos que incluyeran abuso sexual, físico o emocional; o abandono de parte de los cuidadores (físico o emocional). Los hechos traumáticos debían haber ocurrido antes de los 16 años.

Relación entre maltrato infantil y TEPT en la adultez

Los estudios que buscan asociación entre mal-

trato infantil y TEPT en la adultez han utilizado como grupos de estudio excombatientes de guerra, poblaciones clínicas y población general. La mayoría de estos estudios fueron realizados en la década de los 90. Aunque cada estudio tiene limitaciones, el patrón de resultados es marcadamente consistente: el TEPT ocurre más frecuentemente en aquellas poblaciones que han experimentado previamente un maltrato infantil. A continuación se revisarán los estudios más destacados:

Estudios en poblaciones militares:

Entre las investigaciones realizadas en excombatientes de guerra, destaca la de Bremner *et al*⁽¹³⁾. En este estudio se incluyeron 38 excombatientes de la Guerra de Vietnam que solicitaron tratamiento para TEPT y 28 veteranos sin TEPT que solicitaron tratamiento para otras enfermedades médicas. Los veteranos de Vietnam con TEPT tenían mayor porcentaje de abuso físico infantil que los veteranos sin TEPT (26% versus 7%), lo cual es estadísticamente significativo. La asociación entre abuso físico infantil y TEPT es independiente del nivel de exposición al combate entre ambos grupos ($p = 0,04$).

En otro estudio se realizó una medición estandarizada de abuso físico infantil en 22 hombres veteranos de guerra, admitidos en un programa de tratamiento para TEPT⁽¹⁴⁾. Se encontró que el 45% de los veteranos con TEPT tenía historia de abuso físico durante su niñez; y hubo correlación positiva entre la historia de abuso físico y la cantidad de síntomas de TEPT. Este estudio sólo representa una aproximación preliminar a la asociación entre abuso infantil y TEPT, pues la muestra es reducida y no cuenta con un grupo control.

Donovan *et al* diseñaron un estudio para investigar la contribución relativa de la exposición al combate y de variables premilitares seleccionadas (ejemplo: abuso físico infantil, abuso de sustancias en la familia de origen, o haber sido criado en una familia disfuncional) en predecir el desarrollo de TEPT y cantidad de síntomas⁽¹⁵⁾. Los sujetos fueron 175 hombres militares de Es-

tados Unidos, que participaron en la Guerra de Vietnam, entre 1964 y 1975. De estos, 93 cumplieron criterios de TEPT. La exposición al combate fue el principal predictor de TEPT. Sin embargo, el abuso físico infantil también fue un predictor significativo. Además, la mayor sintomatología se correlacionó principalmente con la exposición al combate y el abuso físico infantil (20% de la variabilidad de la sintomatología se debió a la exposición al combate y 9% al abuso físico infantil). Estos hallazgos sugieren que el abuso físico infantil y el trauma militar deben ser incluidos en el estudio y tratamiento de pacientes con TEPT crónico.

Estudios en poblaciones clínicas:

Los estudios en pacientes hospitalizados o ambulatorios son escasos, y la mayoría tiene importantes limitaciones metodológicas, como el reducido tamaño de la muestra o la ausencia de grupo control. Sin embargo, cabe destacar el estudio de Carlson *et al*, que incluye 178 pacientes psiquiátricos hospitalizados, con antecedente de abuso infantil. Se encontró que un ambiente disfuncional en la infancia, y el abandono y abuso físico o sexual en la niñez, determinan el 42% de la varianza de los síntomas de TEPT en la adultez⁽¹⁶⁾.

Estudios en población general:

Rodríguez *et al* compararon síntomas de TEPT entre 45 mujeres con historia de abuso sexual infantil y 31 mujeres sin este antecedente. Los resultados indicaron que el 86,7% de las mujeres abusadas en su niñez cumplían criterios para TEPT actual (DSM-III-R), comparado con 19,4% del grupo control, diferencia estadísticamente significativa. El análisis multivariado indicó que tanto el abuso sexual como el físico eran responsables de la varianza de los síntomas de TEPT en forma significativa (45%)⁽¹⁷⁾.

Breslau *et al* estudiaron una muestra representativa de 2.181 individuos en el sureste de Michigan, mediante una entrevista telefónica, para averiguar sucesos traumáticos previos y síntomas de TEPT. El maltrato experimentado an-

tes de los 15 años de edad aumentó el riesgo de TEPT en la adultez (Odds Ratio = 2,06; $p = 0,01$); comparado con maltrato después de los 15 años (Odds Ratio = 1,77; $p = 0,05$)⁽¹⁸⁾.

En 1999, Widom presentó un estudio con un diseño del tipo de cohorte prospectivo⁽¹⁹⁾. Su propósito fue describir la dimensión en la cual niños víctimas de abuso y abandono padecían mayor riesgo de desarrollar TEPT por traumas posteriores y determinar si la correlación con TEPT persistía a pesar de controlar variables familiares e individuales. Se recogieron datos de niños abusados y abandonados desde 1967 a 1971 en un área metropolitana, siendo comparados con niños sin abuso con condiciones socioeconómicas, edad, sexo y raza similares, y fueron seguidos prospectivamente hasta su juventud. Después de 20 años, se localizaron 1.196 sujetos (676 casos y 520 controles). Se encontró que la victimización infantil se asoció a mayor riesgo de TEPT, tanto actual como de vida. Alrededor de 37,5% de las víctimas de abuso sexual infantil (32,7% de los abusados físicamente y 30,6% de los abandonados en su niñez) cumplieron criterios DSM-III-R para TEPT alguna vez en su vida, comparado con 20,4% del grupo control (diferencia estadísticamente significativa). Así se concluyó que las víctimas de abuso (sexual y físico) y abandono infantil tienen mayor riesgo de desarrollar TEPT.

También se ha investigado la influencia de la edad del abuso, mediante un estudio en 65 mujeres de un área metropolitana, que tenían historia de abuso sexual. De estas, 38 tenían abuso sexual temprano (12 años y menos) y 27 abuso más tardío (mayores de 12 años). Los diagnósticos de TEPT y personalidad límite fueron significativamente mayores en las mujeres con abuso temprano (94,7%), en contraste con las que presentaban abuso sexual tardío (0%) ($p < 0,0001$). Este fue el primer estudio que dio cuenta empíricamente del grado de sobreposición de trastorno de personalidad límite y TEPT en un grupo de mujeres abusadas sexualmente⁽²⁰⁾.

Briggs y Joyce se investigaron que experiencias de maltrato en la infancia se asociaban con mayor sintomatología de TEPT en la adultez.

Concluyeron que el TEPT es uno de los efectos a largo plazo del abuso sexual infantil, y que las mujeres que informan haber sufrido múltiples episodios de abuso que implicaron relación coital presentaban un incremento en los síntomas de TEPT⁽²¹⁾.

Factores que median la relación entre maltrato infantil y TEPT

Cuando se analiza la relación entre maltrato infantil y TEPT en la adultez, surgen varias interrogantes: ¿Es el maltrato infantil un factor causante de TEPT?, y si es así, ¿cuál sería el mecanismo fisiopatológico?

Widom encontró una asociación entre abuso infantil y TEPT, y estableció que la relación entre victimización infantil (sea en la forma de abuso o abandono) y TEPT persistía incluso después de controlar otros factores (familiares, individuales y del estilo de vida) que también contribuyen al mayor riesgo de TEPT⁽¹⁹⁾.

A continuación se presentarán algunos factores psicosociales y neurobiológicos que pueden explicar la forma por la cual el maltrato infantil causaría una mayor susceptibilidad al TEPT ante sucesos traumáticos posteriores.

Factores psicosociales:

Zlotnick *et al* estudiaron en 252 pacientes psiquiátricos ambulatorios la relación entre TEPT, maltrato infantil y alexitimia (déficit en la identificación, comunicación, procesamiento cognitivo y elaboración de los afectos)⁽²²⁾. Se encontró mayor porcentaje de alexitimia en pacientes con TEPT, lo que no se puede explicar por el nivel educacional ni la personalidad limítrofe. A su vez, los sujetos con antecedente de abandono emocional y físico presentaron cifras mayores de alexitimia respecto a los que carecían de estos antecedentes.

Se ha postulado que los niños internalizan la información al interactuar con sus cuidadores, y de esta manera forman la naturaleza de sus futuras relaciones. Se estudió la relación entre los tipos de vínculo y TEPT en un grupo de 66 adultos

con antecedente de abuso infantil y se encontró que el 76% de los participantes tenía vínculos inseguros. Además este tipo de vínculo se crea en la niñez y se asocia a incapacidad de regular los afectos, proporcionando parte de la vulnerabilidad de desarrollar TEPT u otro trastorno psiquiátrico⁽²³⁾.

Factores neurobiológicos:

La investigación de las bases neurobiológicas del TEPT está en pleno desarrollo, incluye el uso de imágenes cerebrales funcionales, nuevos sistemas de investigación de factores neuroendocrinos (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y tiroideo), neuroquímicos (noradrenalina, serotonina y opioides endógenos) y neuroinmunológicos.

Los estudios de TEPT se han focalizado en dos sistemas biológicos: el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático. Tanto la depresión como el TEPT están asociados a hiperactividad de ambos sistemas; sin embargo y, a diferencia de la depresión, el TEPT se asocia con niveles de cortisol normales o bajos, a pesar de la hipersecreción de CRH (hormona liberadora de corticotropina)⁽²⁴⁾.

La exposición precoz a una situación de estrés puede traducirse en cambios a largo plazo en los sistemas neurobiológicos que están involucrados en la respuesta al estrés⁽⁶⁾. Durante el desarrollo las catecolaminas son importantes para determinar las propiedades funcionales de las neuronas maduras, lo que incluye cambios en la densidad de receptores. Un niño en un ambiente de abuso o abandono podría desarrollar un sistema catecolaminérgico desorganizado, haciéndolo más susceptible al desarrollo de signos y síntomas más graves cuando se exponga a traumas a lo largo de la vida⁽⁶⁾.

Distintos estudios han indicado que los sucesos traumáticos en la niñez también se asocian con cambios persistentes en el eje HHA. Newport *et al* determinaron que la alteración de la retroalimentación de este eje media las secuelas neuroendocrinas en el maltrato infantil⁽²⁵⁾. Se aplicó la prueba de supresión con dexametasona a mujeres con historia de abuso infantil (n = 19), mujeres con TEPT y abuso infantil (n = 16), mujeres con

TEPT sin abuso (n = 10), y mujeres sin enfermedad mental y sin historia de abuso infantil (n = 19). Las mujeres con TEPT e historia de abuso infantil tuvieron mayor supresión de cortisol que los otros grupos, y mayor supresión de ACTH que las voluntarias sanas con o sin abuso. Se concluyó que la supresión de cortisol fue evidente en las pacientes con TEPT que habían sido abusadas en su niñez, pero no en las pacientes sanas con historia de abuso. Esto indica que el aumento de la retroalimentación del eje HHA es una consecuencia variable del maltrato infantil, pero está más relacionado a enfermedad en sujetos que han sido víctimas de trauma durante su niñez.

Los resultados de neuroimágenes, tanto de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) como de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) indican que los pacientes con TEPT tienen reducción significativa del volumen y actividad metabólica del hipocampo comparado con los controles. Bremner *et al* realizaron un estudio en que se comparó, mediante RNM, el volumen del hipocampo de adultos con antecedente de abuso infantil y de controles. Todos los pacientes con abuso infantil cumplieron criterios para TEPT, entre ellos se encontró disminución del volumen del hipocampo izquierdo en un 12% con respecto a los controles⁽²⁶⁾. Este hallazgo continuó siendo significativo luego de controlar la edad, consumo de alcohol y nivel educacional. Se cree que los sucesos traumáticos producen liberación de neurotransmisores tóxicos que probablemente provocan daño neuronal irreversible, lo que podría explicar la mayor vulnerabilidad a TEPT y a otras patologías psiquiátricas.

Mediante PET, Bremner *et al* encontraron disfunciones en otras áreas cerebrales (corteza prefrontal y corteza de asociación visual) en mujeres con TEPT y antecedente de abuso infantil⁽²⁷⁾. No se sabe si estas alteraciones son causa o consecuencia del TEPT, pero se plantea que un suceso traumático en la niñez, sería capaz de producir alteraciones funcionales y anatómicas en distintas áreas cerebrales, modificando sistemas relacionados con la memoria y afectividad, entre otros, desarrollándose así una vulnerabilidad al TEPT.

Discusión y Conclusiones

La distinta vulnerabilidad para desarrollar TEPT ha motivado a los investigadores a estudiar factores de riesgo; uno de estos es el maltrato infantil.

A pesar que los estudios presentados en esta revisión tienen algunas limitaciones, el patrón de resultados es marcadamente consistente: el TEPT ocurre más frecuentemente en aquellas poblaciones que han experimentado previamente un maltrato infantil, lo que sugiere que el maltrato infantil puede tener un rol en la evolución o en la mayor vulnerabilidad al TEPT.

Dentro de las limitaciones de algunos estudios está el no haber investigado otras patologías psiquiátricas, no habiendo manera de discernir si la comorbilidad puede afectar los resultados de la investigación. Otra limitación potencial es que los maltratos infantiles se basaron en lo señalado por cada sujeto, lo que probablemente limita su veracidad. El antecedente de maltrato infantil en futuros estudios se podría evaluar mediante una entrevista psiquiátrica o con familiares. Los problemas metodológicos son prácticamente inevitables, debido a las diferencias en las definiciones (por ejemplo, de abuso sexual), en el tamaño de las muestras, en el uso frecuente de aproximaciones retrospectivas, y en el análisis estadístico limitado de los resultados. El desarrollo de aproximaciones prospectivas y de instrumentos válidos y confiables para la valoración del amplio rango de maltrato infantil podría ayudar a mejorar las investigaciones posteriores. Otra dificultad metodológica es el hecho que a menudo coexisten otros factores en el niño que son predictores independientes de trastornos mentales en la adultez, como por ejemplo, factores demográficos (bajo nivel de educación e ingreso), comorbilidad psiquiátrica (trastornos afectivos, ansiosos, trastornos de personalidad, abuso de sustancias), comorbilidad médica (limitaciones físicas, accidentes, quemaduras) y factores genéticos, entre otros.

Parece importante destacar que no sólo el abuso sexual o físico son importantes factores de riesgo

para TEPT. El abandono, ya sea físico o emocional, puede pasar más desapercibido que un abuso sexual; sin embargo, su asociación con TEPT es alta.

En cuanto a los factores psicosociales, se puede concluir que el maltrato infantil causaría una alteración en la regulación de los afectos, lo que facilitaría la expresión de un TEPT en respuesta a un trauma. Aunque son necesarias más investigaciones, se debe tener en cuenta esta disregulación de los afectos para el tratamiento del TEPT.

Los estudios de neurobiología sugieren que la exposición al estrés en edades tempranas puede resultar en cambios a largo plazo en los sistemas involucrados en la respuesta al estrés. Sin embargo, permanece en duda si muchas de las alteraciones neurobiológicas observadas son una consecuencia directa del TEPT, o de adaptaciones al trauma independientemente de la enfermedad. En el futuro, las investigaciones neurobiológicas en

el TEPT deberán centrarse en la integración de todos estos datos, y así proponer nuevas alternativas de tratamiento.

Finalmente, se puede concluir que la información presentada podría tener muchas implicaciones clínicas, por ejemplo en prevención y tratamiento del TEPT. Si el maltrato infantil contribuye significativamente al desarrollo de TEPT, entonces es importante que se investigue activamente y se realicen intervenciones para minimizar el impacto de las experiencias de abuso, idealmente de forma preventiva para evitar la aparición de TEPT. Se hace necesario contar con estudios futuros que aclaren la relación entre maltrato infantil y TEPT, cuya metodología incluya definiciones claras, muestra adecuada y extrapolable a la población, estadística atingente, instrumentos válidos y confiables y, en lo posible, una aproximación prospectiva (ejemplo: seguimiento a largo plazo de niños maltratados).

Resumen

Existen varios factores que determinan la distinta vulnerabilidad de los individuos para desarrollar un trastorno por estrés postraumático (TEPT). En este trabajo se revisan estudios recientes sobre el rol del maltrato infantil en el desarrollo de TEPT, y los posibles mecanismos neurobiológicos y psicosociales que medien esta relación. Se encuentra que el maltrato infantil guarda relación con el desarrollo posterior de TEPT. Esto podría deberse a la formación de vínculos inseguros, alexitima, o a cambios a largo plazo de los sistemas neurobiológicos involucrados en la respuesta al estrés. La información aportada podría tener muchas implicaciones clínicas en la prevención y tratamiento del TEPT.

Palabras clave: maltrato infantil, Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT), abuso sexual infantil, trauma infantil.

Referencias

1. Florenzano R, Carvajal C, Weil K. *Psiquiatría*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, 1999
2. Carvajal C. Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2002; 40: 20-34
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed: DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994
4. Halligan S, Yehuda R. Risk Factors for PTSD. *PTSD Research Quarterly* 2000; 11: 1-8
5. Gobierno de Chile. Servicio Nacional de Menores

- (SENAME). Maltrato infantil. Disponible en URL: http://www.sename.cl/interior/maltrato/f_subportada.html
6. Murburg M. Catecholamine Function in Post Traumatic Stress Disorder: Emerging Concepts. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994
 7. Astbury J, Cabral M. Women's Mental Health: an evidence based review. Geneva: Department of Mental Health and Substance Dependence of the World Health Organization, 2000
 8. Larraín S, Vega J, Delgado I. Estudio Comparativo sobre Maltrato Infantil: 2000-1994. Santiago de Chile: UNICEF, 2000
 9. De la Barra F, Rodríguez J, Alvarez P, Vergara A, Toledo V. Maltrato infantil y juvenil en una comuna Santiago. Parte I: estimación de la prevalencia. *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 126-131
 10. Florenzano R, Weil K, Cruz C, Acuña J, Fullerton C, Muñiz C, *et al.* Personalidad limítrofe, somatización, trauma y violencia infantil: un estudio empírico. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2002; 40: 335-340
 11. Tennant C. Life-event stress and psychiatric illness. *Curr Opin Psychiatry* 1994; 7: 207-212
 12. MacMillan H, Fleming J, Streiner D, Lin E, Boyle M, Jamieson E, *et al.* Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1878-1883
 13. Bremner J, Southwick S, Johnson D, Yehuda R, Charney D. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 235-239
 14. Zaidi L, Foy D. Childhood abuse experiences and combat-related PTSD. *J Trauma Stress* 1994; 7: 33-42
 15. Donovan B, Padin-Rivera E, Dowd T, Blake D. Childhood factors and war zone stress in chronic PTSD. *J Trauma Stress* 1996; 9: 361-368
 16. Carlson E, Dalenberg C, Armstrong J, Daniels J, Loewenstein R, Roth D. Multivariate prediction of posttraumatic symptoms in psychiatric inpatients. *J Trauma Stress* 2001; 14: 549-567
 17. Rodríguez N, Ryan SW, Vande Kemp H, Foy DW. Posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse: a comparison study. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 53-59
 18. Breslau N, Chilcoat H, Kessler R, Davis G. Previous exposure to trauma and PTSD effects of subsequent trauma: results from the Detroit area survey of trauma. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 902-907
 19. Widom CS. Posttraumatic stress disorder in abused and neglected children grown up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1223-1229
 20. McLean L, Gallop R. Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 369-371
 21. Briggs L, Joyce P. What determines post-traumatic stress disorder symptomatology for survivors of childhood sexual abuse? *Child Abuse Negl* 1997; 21: 575-582
 22. Zlotnick C, Mattia J, Zimmerman M. The relationship between posttraumatic stress disorder, childhood trauma and alexithymia in an outpatient sample. *J Trauma Stress* 2001; 14:177-188
 23. Muller R, Sicoli L, Lemieux K. Relationship between attachment style and posttraumatic stress symptomatology among adults who report the experience of childhood abuse. *J Trauma Stress* 2000; 13:321-332
 24. Newport J, Nemeroff C. Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10:211-218
 25. Newport J, Heim C, Bonsall R, Miller A, Nemeroff C. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 10-20
 26. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, *et al.* Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse-a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 23-32
 27. Bremner JD, Narayan M, Staib L, Southwick S, McGlashan T, Charney D. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1787-1795

Correspondencia:

Carolina Marty M.
Louisiana 1152, Vitacura. Santiago de Chile.
Código postal: 6681440
E-mail: caromarty@yahoo.com.
Teléfono: (56-2) 212 4335

Genética de la Violencia

The Genetics of Violence

Marcela Jara V. y Sergio Ferrer D.

This brief bibliographical review analyzes the genetic basis of violence. The definition of Antisocial Psychopathic Personality includes criminal behavior; however, not all crimes are the result of a dysfunctional personality. Since the transgression of a law is a legal construct, the idea of its being a psychiatric category is rejected. We review studies of monozygotic and dizygotic twins, and analyze the influence of adoption and the role of the family in the twins' behavior. All these studies indicate that heredity is a significant factor in violent behavior. Some important scientific investigators propose a clear differentiation between offenders whose violent behavior begins during adolescence and can be rehabilitated, and recidivists whose aggressiveness first manifests itself in early childhood. We also discuss the defects found in several genes that have been found to be associated with aggressive behavior in research with both humans and animals. Finally, we emphasize that there is not a specific violence gene, but that aggressive behavior is always the result of the interplay between heredity and the social environment.

Key words: antisocial disorder, genetic, juvenile offenses, repeat offenders.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 188-200

Introducción

Enfrentar el tema de la Violencia exige una clarificación conceptual de lo que entendemos por ella. Es una tarea difícil por su carácter ubicuo y multiforme. Ofrece muchas facetas que han sido el motivo de análisis y proposiciones de muchas disciplinas con sus particulares puntos de vista.

En esta revisión bibliográfica pretendemos actualizar algunos hallazgos que apuntan preferentemente a los estudios genéticos recientes ya sea por investigaciones epidemiológicas o de biología molecular.

Por cierto que aparecen en primer lugar la insoslayable definición de lo que se entiende por Personalidad Psicopática Antisocial. Nos hemos adherido al concepto del DSM IV, que establece como característica esencial de este trastorno de la personalidad, la existencia de un modelo de conducta “que desprecia y viola los derechos de los demás y que comienza en la infancia o en la temprana adolescencia y que continua en la adultez”.

“Ellos pueden realizar actos que son causales de arresto, tales como, destruir la propiedad, atacar, robar o involucrarse en ocupaciones ilegales. Las personas con este desorden desdeñan los

Recibido: Agosto 2003

Aceptado: Abril 2005

Servicio de Neurología, Hospital Militar de Santiago.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

deseos, los derechos de los otros”. Como criterio A3, el DSM IV agrega “las decisiones son hechas por el imperativo del momento, sin reflexión y sin consideración por las consecuencias sobre sí mismo y sobre los demás”... En otro acápite el DSM IV agrega “estos individuos tienden a ser irritables y agresivos y repetitivamente se involucran en riñas o comenten actos de violencia física”.

La definición del DSM IV tiene mucho de común con la personalidad Psicopática que Kurt Schneider⁽¹⁾ calificó como desalmados: “sujetos que carecen de compasión, vergüenza, sentido del honor, remordimiento y conciencia moral” “Los desalmados criminales no deberían hacerlos olvidar que también existen los desalmados sociales, naturalezas duras... que caminan sobre cadáveres”.

Obviamente no toda conducta criminal puede adscribirse al concepto de personalidad Psicopática Antisocial. Acontece sin embargo, que la mayor parte de los trabajos sobre la violencia o agresión, se refieren a este universo restringido de individuos que cumplen en presidio, condenas por actos delictuales que han implicado violencia y en que los victimarios han actuado con discernimiento.

La investigación genética de la violencia se extiende a otras patologías bien caracterizadas, como por ejemplo, la Esquizofrenia en el afán de hallar uno o más genes que condicionan una alteración neuroquímica que explique el comportamiento violento.

Desviación de la norma estadística

¿Es la conducta criminal un comportamiento inusual y atípico? ¿Es comparable con la esquizofrenia que afecta al 1% de la población?

Adrián Raine⁽²⁾ expresa que la conducta criminal depende de dos factores:

1. Como se define el crimen y
2. Cuan severo es éste desorden

Cuando el crimen se define en término de condena por una lista standard de agresiones en Inglaterra, el 28,3% de los reos son hombres y el

5,3% son mujeres. La edad media de registro del crimen es 25 años. Otra estadística del Reino Unido, basada en acusaciones de ofensas criminales o severas agresiones, establece un 43,6% de hombres y un 14,7% para mujeres, lo que da un término medio de 29,2%. En Dinamarca estos valores son menores y para Estados Unidos mucho mayores⁽⁴⁾.

Visher y Roth en USA⁽⁵⁾, en una extensa revisión de la participación en carreras criminales, concluyen que alrededor del 25 a 35% de los hombres urbanos, serán arrestados al menos una vez, por algún delito en su vida.

¿Podemos decir que son Psicópatas Antisociales todos los que comenten algún delito en su vida? Obviamente no, pero hay un grupo relativamente numeroso que comenten pequeños delitos a lo largo de su vida. Mednick⁽⁶⁾ en Copenhague, reportó que el 1% de la población, era responsable de más de la mitad de los delitos entre 30.000 hombres. En Estados Unidos estas cifras son 10 veces mayores.

En resumen, la noción que el crimen es una categoría Psicopatológica, se aplica a ese pequeño grupo de “recidivistas”, delincuentes mayores porque ellos tienen probablemente una predisposición intrínseca para el crimen, que contrasta con algunos delincuentes, que transgredieron la ley una sola vez por situaciones contingentes y específicas.

Robert Hare⁽⁷⁾ pone a prueba los criterios de Personalidad Antisocial del DSM III cotejándolos con la escala de Cleckley⁽⁸⁾ de evaluación de la personalidad Psicopática.

Aplica ambos métodos de evaluación a una población de 246 hombres convictos. Dos clínicos concordaron que el 39% de los reos mostraban los rasgos de Desorden de Personalidad Antisocial. Hubo una apreciable grado de concordancia entre el diagnóstico hecho por el DSM III y la evaluación por la escala de Psicopatía de Cleckley. La concordancia fue de 0,83.

Aspectos neuroconductuales de la violencia

La Conferencia de Declaración de Consensos de

Appen⁽⁹⁾ sobre los aspectos neurológicos implicados en la violencia señala muchas dificultades. Primero, la causa de la violencia es multifactorial y una simple correlación entre la disfunción cerebral y un acto violento es raramente posible.

La violencia suele ocurrir en un contexto social y, otros factores que no son biológicos están involucrados, tales como stress emocional, pobreza, promiscuidad, alcohol y otras drogas, abuso infantil y desintegración de la familia⁽¹⁰⁻¹¹⁾. La proclividad neuroconductual puede no conducir indefectiblemente a conductas reprobables y muchos individuos con alteraciones cerebrales no cometen actos delictuales.

Un segundo problema apunta a que muchos estudios de la literatura son retrospectivos o simplemente anecdóticos y el tamaño de las muestras son reducidos y con frecuencia inconsistentes.

Un tercer escollo se refiere a la heterogeneidad de los fundamentos del diagnóstico. A veces clínico, o de neuroimágenes o de evaluación neuropsicológicas o de análisis químico.

Cuarta y tal vez la última, es la objeción que las poblaciones estudiadas corresponden a reos con severas alteraciones neurológicas o con trastornos psiquiátricos que han sido encarcelados y hospitalizados.

Por consiguiente los resultados son sesgados por el uso de informes oficiales, que dejan sin detectar otros individuos violentos en el seno de la sociedad. Por lo tanto, el potencial de violencia en la población en general no es evaluado y por consiguiente es impredecible.

Parece perogrullesco afirmar que el cerebro es el órgano de la conducta. La estructura cerebral y sus funciones están bajo el control de la genética y del ambiente y la conducta humana esta determinada por la combinación de esas influencias. Por lo tanto, la conducta es gobernada por la interacción de factores tan diversos como las disposiciones genéticas las experiencias tempranas de la vida, los daños cerebrales adquiridos durante la gestación y el alumbramiento, modelos de comportamiento aprendidos y un sinnúmero de situaciones contingentes.

Genética de la violencia

Una perspectiva biológica del crimen, un enfoque que considere las conductas antisociales como comportamiento con evidente base evolucionista y una visión antropológica que considere que la sociedad ha reaccionado contra las conductas que la amenazan y subvierten, favoreciendo las actitudes altruista y castigando las tácticas desintegradoras, necesariamente conducirá a admitir que el crimen tiene primordialmente una base genética.

Adrián Raine⁽²⁾ resume en los siguientes puntos las consideraciones que enturbian el análisis de la influencia de la genética de la conducta Antisocial.

1. ¿Un gen es responsable de la conducta criminal? Los genes codifican proteínas y enzimas e influyen los procesos fisiológicos cerebrales que podrían predisponer biológicamente para determinar conductas criminales. No es posible concebir un solo gen codificando la proclividad al crimen, como tampoco es imaginable que un solo gen pudiera regir otras conductas humanas complejas. Es probable que exista múltiples genes y esta idea debe presidir aquellas disciplinas biológicas tales como la neurología, la psicobiología o la neuroquímica.
2. ¿La influencia de la herencia entraña que todos los crímenes son genéticamente determinados? La conducta criminal es el producto de los genes y del ambiente. No se habla de efectos sumatorios; lo propio es hablar de efectos multifactoriales, de interacción entre genética y entorno.
Por otro lado, los genetistas de la conducta no tienen una posición radical; ellos no excluyen la importancia del ambiente, aunque obviamente privilegian las bases biológicas de la violencia.
3. ¿La investigación genética puede explicar por qué algunos individuos específicos cometen crímenes? Una heredabilidad de los 50% para el crimen no puede extrapolarse para inferir la conducta antisocial de un individuo en particular.

4. ¿Si el crimen es genéticamente determinado entonces es irremediable? Obviamente no hay un destino ineluctable. Admitimos que se trata de una predisposición constitucional influenciada por los parámetros sociales.
5. ¿Son los estudios genéticos más orientados hacia la herencia que hacia el entorno? En rigor los estudios en gemelos y en adopción, si bien están presididos por la genética informan al mismo tiempo, que esta no explica todo. La heredabilidad de la conducta criminal en los gemelos monozigotos es de un 50%. Habría que aceptar que el otro 50% corresponde a influencias sociales.
6. ¿Los factores genéticos que subyacen en el crimen no pueden invocarse en un proceso legal? No puede heredarse algo que es un constructo social y legal y cuya definición esta abierta a debate; sin embargo, esto valdría para muchas enfermedades mentales. Además la importancia de los factores genéticos se ven reforzada por la similitud de los resultados de las investigaciones en diferentes países. Estos estudios revelan que los factores predisponentes son los mismos.
Como hemos expresado anteriormente los criterios de personalidad ANTISOCIAL del DSM IV⁽³⁾ y otros listados de características de Personalidad Psicopática Antisocial, con pretensiones psicométricas, nos ayudan en esta diferenciación.
7. ¿Las bases genéticas excluirán a los científicos sociales? Obviamente nunca sucederá esto. Hay razones incontrovertibles para sostener que los factores socioculturales son claves en el desarrollo del crimen y todo señala que la genética actuará en un vacío si no considerara el medio ambiente.
8. ¿La investigación genética es intrínsecamente perversa porque es usada para justificar cruzamientos selectivos y programas de esterilización? Este temor es infundado a pesar que históricamente se ha instrumentalizado para llevar a cabo programas Eugénicos que han conducido a atroces políticas de exterminio, por considerar que ciertas razas son inferior-

res⁽¹²⁻¹³⁾. Las proposiciones eugenéticas no son sustentadas por las investigaciones genéticas.

Evidencia de los estudios de gemelos

Los estudios de crímenes de adultos empleando los Gemelos son numerosos y si bien varían en cuando al país de origen, edad, composición del sexo, tamaños de las muestras, determinación de zigosidad y definición del crimen, muestran una esencial consistencia.

Los monozigotos muestran una concordancia en los niveles de criminalidad que no exhiben los dizigotos. El promedio de la concordancia de 13 estudios, muestran que es de un 50% para los monozigotos y un 20,6% para los dizigotos. Otros estudios han mostrado concordancias menores pero siempre las proporciones son del doble para los monozigotos⁽²⁾.

Aunque la concordancia para las mujeres monozigóticas es más baja, la proporción de mujeres monozigóticas que delinquen son 3 veces más que las mujeres dizigóticas.

No tenemos espacio para enumerar las críticas a estos estudios pero cualquiera que sean las reservas que se hagan, queda en pie esta sólida evidencia de una disposición genética para el crimen⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Gemelos monoigóticos criados aparte

Un estudio de Grove y col⁽¹⁶⁾ ha sido conducido en niños y adultos con conducta antisocial en 32 pares de monozigotos que han crecido en ambientes diferentes. El examen estadístico reveló una significativa herederabilidad en ambos niños y adultos del 0,41 y 0,28 respectivamente. Estos resultados fueron obtenidos del propio testimonio de los encuestados, lo que coincide con los estudios basados, en los crímenes reportados por las instituciones oficiales.

Metodología de la adopción

En estos paradigmas los vástagos son separados de sus padres criminales y crecen en otros

ambientes familiares. Si estos vástagos llegan a ser criminales en una proporción más alta que los niños adoptados cuyos padres no fueron criminales, podría inferirse la influencia genética.

Una variación de este paradigma es el “*Cross-fostering*” lo cual examina la progenia de padres criminales y no criminales, criados por padres adoptivos que a su vez pueden ser criminales o no. Un buen ejemplo de este estudio de “*Cross-fostering*” lo llevo a cabo Mednick y col en Dinamarca⁽⁶⁾. Estos investigadores estudiaron 14.427 niños adoptados entre 1927 y 1947. Los niños fueron adoptados inmediatamente después de nacer en 25,3% de los casos, en 50,6% dentro de un año, 12,8% en el segundo año y 11,3 después de los dos años. Los tribunales proporcionaron 65.516 expedientes de padres ya sean biológicos o adoptivos y de los vástagos adoptados. Cuando ambos padres no son criminales y por consiguiente no habría influencia ni genética, ni ambiental, 13,5% de los adoptados tenían un registro criminal. Esta proporción subió a 14,7% cuando solamente los padres adoptivos eran criminales. Cuando los padres biológicos eran criminales el nivel de condena ascendía al 20% y cuando ambos padres adoptivos y biológicos eran criminales, la cifra de condenas ascendía a 24,5%.

Mednick avanzó más en su escrutinio. Si los padres biológicos tenían numerosas condenas aumentaban las condenas de los hijos adoptados. Sin embargo, los delitos observados fueron contra la propiedad y no se registraron agresiones violentas.

En conclusión casi todos los estudios en gemelos, están de acuerdo que existe una predisposición para el crimen y esto se ha establecido en diferentes países de Europa y en los Estados Unidos. Tres de los estudios revisados por Adrian Raine, que tienen una muestra amplia, pueden permitir separar los delitos violentos de los no violentos y concluir que la heredabilidad se expresa en crímenes menores y no en crímenes violentos.

Otro trabajo importante sobre este tópico lo realizó Cloninger en 862 vástagos adoptados en Suecia⁽¹⁷⁾. Lo dividió este universo en 2 grupos,

atendiendo uno si los padres eran criminales y por lo tanto había predisposición genética y dos, si las experiencias de educación y el ambiente de la familia que adoptaban, influían en la predisposición postnatal.

Cuando ambos factores el hereditario y el ambiente nocivo, estaban presentes, el 40% de los adoptados eran criminales comparados con 12,1% cuando solamente los factores genéticos estaban presentes, 6,7% si sólo el ambiente era deletéreo y 2,9% si ambas variables estaban ausentes. El valor, de 40% revela la auténtica interacción entre herencia y ambiente. La variable más importante fue el nivel ocupacional tanto de los padres biológicos como adoptivos.

Cloninger y Gottesman⁽¹⁸⁾ mostraron en una amplia muestra de mujeres la interacción de ambos factores, el entorno y la genética. Como era de esperar el número de crímenes cometidos por las mujeres adoptadas era menor que en los hombres, pero la relación entre las adoptadas con ambos factores negativos (círculo familiar lesivo y padres delincuentes), era más del doble de aquellas mujeres en que participaba una sola variable adversa.

El mismo Cloninger estudiando convictos de graves crímenes, concluye que lo primordial es la disposición genética y encuentra que esto representa un resultado lineal. Por lo tanto, para este autor la condición genética prevalece sobre la influencia del medio familiar en este universo particular de criminales severos.

Herencia de la conducta antisocial juvenil

La mayor parte de los estudios revelan que existe poca influencia genética en los delincuentes juveniles⁽¹⁹⁾. Los estudios en gemelos muestran una concordancia mucho más alta en los crímenes de adulto. La concordancia entre los monozigotos y los dizigotos para la delincuencia juvenil no es significativa. Insistiendo, la heredabilidad de la delincuencia juvenil sería débil.

Los estudios de adopción también revelarían

poca influencia de la herencia. No obstante cuando los informes de conducta antisocial no provienen de fuentes oficiales sino del auto-testimonio de los individuos o de sus madres, se obtienen significativas cifras de heredabilidad. Por ejemplo un estudio de Rowe, con auto-testimonio de 168 monozigotos y 97 dizigotos, entre 13 y 17 años, mostró una heredabilidad muy alta⁽²⁰⁾. Por otro lado autores que han estudiado la conducta agresiva entre 4 y 7 años han reportado una fuerte participación genética. Cuando la violencia juvenil se define legalmente pareciera no tener influencia hereditaria pero cuando la metodología cambia y la investigación se realiza por auto-confesión o declaración de sus madres, sí habría un importante ingrediente genético.

Terrie Moffit⁽²⁾ elabora una taxonomía diferente para abordar el problema de la violencia de la adolescencia. Para esta autora existe una distinción entre una conducta antisocial transitoria y otra persistente.

Para los delincuentes cuya actividad criminal esta confinada en los años juveniles, los factores causales son contingentes y específicos para esta etapa de la vida.

En contraste, aquellos delincuentes adolescentes, cuya actividad criminal es solamente una inflexión en el curso de una continua actividad antisocial que abarca toda la vida, mostrarán conductas antisociales que se inician en los periodos tempranos de la niñez con una vida ininterrumpidamente tormentosa. Moffit la llama una taxonomía dual. Esto da cuenta de la curva que señala agresiones tales como: homicidio, violación, robo con violencia, asalto, robo de casa y hurto que tienen su máxima y aguda expresión alrededor de los 17 años y que luego cae abruptamente. Esta curva se sintetiza en una sentencia: "la conducta antisocial del adulto requiere una conducta antisocial de la niñez y que la mayoría de los adolescente que inician un comportamiento delictual en la juventud, no llegan a ser adultos antisociales."

Todas las estadísticas revelan que 5% al 6% de los criminales adultos son responsables de más del 50% de los delitos graves.

El 6% de los niños arrestados por la policía, continúan una carrera de delincuencia. Estadísticas de Moffit y otros autores, muestran que niños de 5 años confiesan 3 o más agresiones violentas por año. Otros investigadores también han demostrado que virtualmente no hay adultos antisociales que no hayan sido niños con conducta anormal.

El trabajo de Moffit es amplísimo y abarca los factores genéticos, biológicos a si como también los factores ontogenéticos, fetales, la influencia del alcoholismo o abuso de drogas por las madres, nivel cognitivo de los padres, status socio-económico, etc. En resumen la delincuencia limitada a la adolescencia no constituye patología y que el factor más predictivo de la conducta criminal en la adultez es el comportamiento antisocial antes de los 10 años. Termina Moffit aconsejando buscar la causa de la carrera criminal, (lo que ella llama conducta social persistente) en la niñez y aun en la etapa prenatal.

Los estudios de cortes transversales confunden y existe una ley longitudinal que virtualmente se cumple. Fácil es comprender la enorme importancia social de esta teoría para entender la criminalidad juvenil y su probable rehabilitación. Trabajos muy reciente confirman que estudios practicados en forma seriada a los 6 meses, 5, 14 y 15 años revelan que la agresión persistente está significativamente relacionada con factores biosociales que actúan deletérea mente en forma precoz⁽²²⁾.

¿Es la psicopatía antisocial hereditaria?

Comúnmente se asume que la conducta criminal es sinónimo de Personalidad psicopática o sociopatía.

Como quiera que la conducta, criminal tiene una base genética relativa, la misma debe operar en la constitución de la personalidad antisocial del DSM IV.

La mayor parte de los estudios en los gemelos y en adopción, dan por hecho que criminalidad y Socio o Psicopatía Antisocial son conceptos equivalentes.

El error de los diferentes investigadores proviene precisamente que la definición del DSM IV es casi sinónima de crimen. Otras escalas como la que hemos mostrado (*Psychopathy Checklist*) contienen los mismos atributos de falta de empatía y de arrepentimiento, como características fundamentales de la Personalidad Psicopática Antisocial.

El criterio del DSM IV se aplica por lo menos a un tercio de los convictos de una prisión.

Es lamentable que la mayor parte de los estudios de adopción y gemelos no empleen los criterios de Personalidad Psicopática de rasgos Antisociales y que la selección de la muestra se hace sobre la base de la conducta criminal.

Citaremos algunos trabajos que sugieren que la heredabilidad del Desorden Antisocial es considerablemente menor para los crímenes no violentos que contra los atentados de la propiedad.

Un estudio de Baker en Dinamarca⁽²³⁾ estudia 2.532 hombres adoptados y sus padres biológicos y adoptivos con el objeto de evaluar por un lado los crímenes no violentos contra la propiedad y por otro lado, los desordenes antisociales compuestos por el examen de los rasgos de la personalidad y uso de drogas y alcohol. Este investigador concluye que la heredabilidad de la Personalidad Psicopática, es menor que la predisposición a crímenes contra la propiedad.

Otro trabajo de Grove⁽¹⁶⁾, en gemelos hombres, idénticos, adoptados aplicando el criterio del DSM III demuestra que la base genética de la Responsabilidad Antisocial es débil.

Biología molecular y violencia

Este epígrafe parafrasea parcialmente la Editorial del American Journal Psychiatry de Abril del 2003 que se titula "De la Molécula a la Mente: Genética, Genómica y Psiquiatría". Los genetistas no aspiran a encontrar el gen de la agresividad. Esta última palabra connota muy diversos tipos de conducta. Se puede hablar de ella en términos positivos o condenarla, porque entraña comportamientos dañinos para sus semejantes. Difícil podríamos estudiar la genética de un fenotipo tan

mal definido. Las cosas no se simplifican si la definimos en términos operacionales. Conducta violenta sería aquel comportamiento que implica una conducta clara intencionalmente agresiva que produce daño físico a otra persona. La violencia es heterogénea en sus orígenes y manifestaciones. Sin embargo, a grandes rasgos los actos violentos son premeditados o son impulsivos, son depredadores o son patológicos en el sentido de expresar una enfermedad mental. Se llega a ser antisocial por genética o por ecología⁽²⁴⁾.

Los genetistas repetimos, no pretenden encontrar el gen de la agresión puesto que postulan la acción de múltiples genes y tienen presente que en su determinación se interponen múltiples factores epigenéticos como ontogénicos⁽²⁵⁻²⁶⁾.

No obstante algo se ha avanzado en el descubrimiento de genes asociados a trastornos enzimáticos que modifican el equilibrio de los neurotransmisores.

En 1983 Brunner⁽²⁷⁾ y colaboradores publicaron el Science, el estudio de una familia Holandesa, en que varios miembros masculinos eran afectados por un Síndrome de Retardo Mental límite y conducta violenta. Los tipos de comportamiento correspondían a estallidos de agresión, incendio intencional, intento de violación y exhibicionismo. Hay que subrayar que eran 8 individuos que habían vividos en diferentes épocas y en diferentes lugares del país. El análisis de la orina demostró marcada alteración del metabolismo de los monoaminas. El síndrome se asociaba a una deficiencia selectiva de la actividad enzimática de la Monoamino Oxidasa A (MAOA). En cada uno de los 5 hombres afectados se comprobó una mutación puntiforme en el octavo exon del gen estructural de la MAOA, el cual cambia el codon de la Glutamina CAG, en una determinación TAG.

Olivier Cases y col⁽²⁸⁻²⁹⁾ del Centre Universitaire Orsay estudiaban en lauchas el efecto del gen Interferón Beta en el desarrollo del virus del SIDA. Si inoculaba el gen en huevos fertilizados de una Cepa CH3H obtenida por cruzamiento. Esta cepa cuyos miembros tienen la misma copia genética se caracteriza por su mansedumbre.

El gen viral se había introducido en la región cromosómica conteniendo el gen MAO. Esta laucha transgénica mostró una conducta agresiva. La determinación de la serotonina en el cerebro de las lauchas transgénicas reveló que tenían 7 veces más Serotonina que las lauchas control de la misma edad. Como quiera que el gen de la MAO esta en el cromosoma X de los machos, las hembras no evidencian conducta agresiva. Sin embargo, los autores obtuvieron hembras con ambas copias del defecto genético, las cuales si bien, desplegaban una conducta diferente a sus congeneres controles, no se herían unas a otras.

Por otro lado, las lauchas transgénicas exhibían cambios estructurales en su cerebro. El área Somato Sensorial perdía su estructura bien delimitada de columnas corticales. El tratamiento con drogas que inhiben las Serotonina, administrada después del nacimiento, restauraban la estructura normal de la región Somato Sensorial⁽³⁰⁾.

Los autores terminan advirtiendo que en el hombre el desarrollo del cerebro continua largo tiempo después del nacimiento y que las condiciones ambientales moldean un cerebro que mantiene su capacidad de plasticidad durante toda su vida. Las experiencias de la vida son importantes para moldear la mente, pero se necesitan herramientas y una de ella es la MAOA⁽³¹⁾.

Nelson y col⁽³²⁾ del Massachussets General Hospital junto con investigadores del Johns Hopkins University en una publicación de Nature de Noviembre de 1995, expresan que el Oxido Nítrico además de sus funciones en el endotelio de los vasos sanguíneos y en los macrófagos, se encuentra como un neurotransmisor de alta densidad en las áreas que controlan la emoción. Estos autores para estudiar el oxido nítrico crearon mutantes con una destrucción de la Sintetasa del Oxido Nítrico Neuronal.

Las lauchas mutantes, carentes de Sintetasa de Oxido Nítrico, demostraron un alto nivel de agresividad. La agresividad no se observó nunca en las hembras. La conducta sexual se volvió mucho más activa que las lauchas controles (la ventaja de usar animales "Knockout" que así se llaman aquellos en que se ha inducido la delección o

la eliminación de un gen es que no se producen los efectos colaterales que suelen producir las drogas). Un hecho importante que comprueba el hallazgo anterior, es la observación que una inhibición específica farmacológica de la Sintetasa del Oxido Nítrico Neuronal, también aumenta la agresividad en las lauchas.

Violencia y esquizofrenia

Para el examen de las relaciones entre la violencia y la esquizofrenia se han utilizado diferentes metodologías⁽³³⁾, uno de los diseños propuestos es estudiar la violencia cometida antes y durante la hospitalización. Se estima que un 20% de los pacientes en la primera hospitalización han tenido un comportamiento violento, que ha amenazado la vida de la víctima. Durante la hospitalización también han demostrado un alto nivel de violencia física. Siguiendo el alta, desde 10 semanas a un año por termino medio, 9% fueron violentos. Esto se compara con la violencia de la Depresión que alcanza el 19%, con 15% en los Síndromes Bipolares, 29% con el abuso de drogas, 25% en las personalidades Psicopáticas Antisociales. Estas comparaciones le restan relevancia a la violencia vinculada a la Esquizofrenia, pero no desmienten el hecho incontrovertible que los esquizofrénicos tienen un mayor riesgo de conducta violenta que los controles.

Otra metodología es examinar retrospectivamente las cohortes de esquizofrénicos por 15 años utilizando los expedientes policiales. Un estudio en Suecia⁽³⁴⁾ de 644 pacientes demostró que los esquizofrénicos cometían crímenes violentos, cuatro veces más que la población general.

Otra investigación demostró que las condenas criminales en esquizofrénicos hombres era el doble de otras poblaciones, con otros cuadros mentales y que las mujeres eran culpables de crímenes violentos en mayor número que los controles⁽³⁵⁾.

En Australia⁽³⁶⁾ se estudió dos grupos de esquizofrénicos: uno, que se hospitalizaba y otro que se atendía en la comunidad. Ambos grupos eran

significativamente más condenados por conductas violentas o agresiones sexuales.

Una tercera metodología examina cohortes no seleccionadas desde el nacimiento. Hodgins⁽³⁷⁾ en Suecia siguió 30 años una cohorte y demostró que aquellos individuos que llegaban a ser enfermos mentales tenían 4 veces más comportamientos agresivos y que esta cifra era mucho mayor en las mujeres esquizofrénicas (27 veces mayor).

Otro estudio de Tillhonen y col⁽³⁸⁾ en Finlandia, es el de una cohorte seguida desde el nacimiento de 12.058 individuos, la cual reveló que el riesgo de acciones violentas entre los esquizofrénicos hombres, era 7 veces mayor que en los controles.

Entre los factores predictivos de conducta violenta en los esquizofrénicos, obviamente esta el antecedente de agresiones previas y el abuso de drogas. Esta última comorbilidad aumenta sustancialmente el nivel de violencia. Hay autores que diferencian la violencia como categoría intrínseca de este mal, de la violencia inducida por los fenómenos psicóticos. Esta posición deriva de la constatación de que el 46% de los actos criminales se comenten por ideas delirantes o alucinaciones. Son pacientes que se tornan violentos por que se sienten amenazados por fuerzas ajenas a su control.

Estos datos estadísticos anteceden a la hipótesis, que la agresividad observada en un grupo de esquizofrénicos, se debía a un Polimorfismo del Gen de la Catecol-O-Metil Transferasa (COMT), en el codón 158. Debe recordarse que la COMT inactiva la Noradrenalina y Dopamina y que este Gen tiene un Polimorfismo que da cuenta de las diferencias de 3 a 4 veces en la actividad de la enzima.

En un trabajo de 1996, Daniels⁽³⁹⁾ estudio el Polimorfismo de 78 pacientes esquizofrénicos comparándolo con 78 controles. El ADN fue aislado de los linfocitos y en cada individuo se tipificó la actividad COMT de alta y baja actividad. No se encontró una diferencia significativa.

Otro trabajo de 1998 de Lachman y col en el Albert Einstein College of Medicine⁽⁴⁰⁾, llegó a re-

sultados opuestos. Habría una significativa asociación entre el genotipo COMT e historia de conducta violenta. El 64% de pacientes homocigotos, con baja actividad del alelo COMT, fueron violentos. El 80% de los homocigotos con alta actividad alélica no fueron violentos. Los autores llegan a la conclusión que la inactivación de las catecolaminas esta asociada con el comportamiento violento de la esquizofrenia y de los desordenes esquizo-afectivos.

Sin embargo, en un trabajo⁽⁴¹⁾ de la Universidad de Gales del 2001 se llega a conclusiones diferentes. La alta actividad de la COMT se ligaba a marcados niveles de agresividad. La *Odd Ratio* para la agresión de homocigotos fue de 2,07 como quiera que para los heterocigotos fue de 0,54.

Los disímiles resultados de estos trabajos, tal vez se deben a que los fenotipos son diferentes. Algunos grupos son seleccionados por violencia extrema que implicarían acciones penales y otros estudios no emplearon historias forenses. En resumen el espectro de la conducta agresiva, fue diferente. Cualquiera que sea la diversidad de las muestras, parece que la heterozigosidad reduce el nivel de agresividad.

La inconsistencia de los resultados anteriores es una advertencia para rechazar interpretaciones simplistas implicadas en la agresión donde intervienen una pluralidad de Genes, así como también factores ambientales. Es notoria la estigmatización que la sociedad hace de los esquizofrénicos, cuya conducta excéntrica e irracional puede promover reacciones excluyentes y condenatorias del entorno, que a su vez en un círculo viscoso, generan o potencian su intrínseca agresividad.

Biología versus sociología

¿La conducta criminal obedecería a causas biológicas? Una respuesta afirmativa tendría poca aceptación de la comunidad. La mayor parte de la sociedad rechazaría que la conducta transgresora de las normas, la amenaza para la paz, para la vida y el derecho de propiedad, serían causadas por personas afectas de un Desorden

Psicopatológico, vale decir producto de una Enfermedad Mental. Aceptar el determinismo biológico debilitaría el concepto de responsabilidad, de libre albedrío y la sociedad perdería el derecho al castigo de los actos delictuales. Habría indefinición de la culpabilidad e impunidad de los quebrantadores de las leyes de la comunidad.

Esta posición biológica se enfrenta con la concepción más generalizada, que atribuye el crimen a factores predominantemente sociales. No es una fácil postura ecléctica afirmar que ambas perspectivas se entrelazan causalmente.

Existe una interacción entre el entorno y el cerebro. Aun las disposiciones genéticas más agresivas, como se ha observado en el comportamiento animal, que resultan de cruzamientos selectivos y que originan linajes predispuestos genéticamente al ataque, no resultan inmunes a la influencia morigeradora de comunidades menos belicosas. Así, por ejemplo Robert Cairns⁽⁴²⁻⁴³⁾ aprovechando la rápida multiplicación de las ratas logra una microevolución que confirma la dinámica de la relación entre el organismo y su entorno.

Por otro lado, se ha impuesto el concepto de Plasticidad Cerebral, como un puente entre las influencias ambientales y las respuestas biológicas. Las experiencias traumáticas de la infancia se inscriben en el entramado neural y sináptico del cerebro, especialmente en los 2 primeros años de la vida, donde este cerebro inmaduro debe enfrentar problemas afectivos disfuncionales, que atraen el interés y la investigación de los profesionales que estudian el desarrollo de los niños y las influencias adversas que surgen de familias desintegradas o con conductas nocivas.

Conclusión

Esta revisión Bibliográfica no pretende ser más que un esbozo de un gran y complejo problema, sobre el cual las investigaciones y las opiniones son heterogéneas dependiendo de la disciplina que se cultiva.

La psiquiatría no define la violencia en sus ma-

nuales más canónicos. La considera un ingrediente de la Personalidad Psicopática Antisocial o Sociopatía. Se aproxima lejanamente al concepto de Personalidad Criminal como la concibió el Frenólogo Cesare Lombroso, en su venerable obra *L'Homme Criminal*⁽⁴⁴⁾.

Esta revisión pretendió poner énfasis en los trabajos más modernos sobre Genética de la Violencia, basada en estudios Epidemiológicos realizados en gemelos y en notables investigaciones de seguimiento de conductas delictuales. Estas últimas parecieran demostrar que existe una Taxonomía Dual. Los delincuentes "recidivistas" adultos, mostraban una conducta antisocial precoz, antes de la adolescencia. En cambio los delincuentes más tardíos, eran jóvenes que delinquirían por motivos contingentes y eran susceptibles de rehabilitación. Esta conclusión parece de una importancia capital.

El otro aspecto que se pretendía destacar, era como la Biología Molecular ha irrumpido en la interpretación de la violencia. A primera vista parecen confundirse las categorías Psiquiátricas cuando se hace referencia a la Esquizofrenia. Obviamente hay una posición reduccionista para extraer de esta entidad patológica el componente de violencia y correlacionarlo con determinados genes y codificaciones neuroquímicas.

Se han citado las opiniones de autores que pretender hacer de la conducta criminal perseverante o repetitiva una categoría psiquiátrica similar a otros Desordenes definitivamente configurados como la Esquizofrenia o los Desordenes bipolares.

Estos cuadros empero tienen perfiles clínicos, genéticos y bioquímicos bien definidos. Esta revisión conduce a no compartir este criterio. Los delitos mayores, los crímenes son constructos legales en los que intervienen factores biológicos y contextos sociales y a veces históricos. El énfasis en uno y otro condicionante depende de la especial óptica con que se les analice.

También de esta revisión se desprende que no puede haber un solo "Gen de la Violencia". Necesariamente la predisposición hereditaria debe resultar de la interacción de una pluralidad de genes, algunos activando y otros inhibiendo.

La presente revisión también alude a la influencia del desarrollo y de las experiencias vitales sobre la Plasticidad Cerebral. Este tópico requeriría una elaboración más extensa que los límites del actual trabajo no lo permiten. En todo

caso, las nuevas conectividades sinápticas que surgen de situaciones estresantes constituyen el engarce entre el ambiente y la genética, entre las ciencias de la cultura y las ciencias de la naturaleza.

Resumen

Esta breve revisión bibliográfica pretende analizar las bases genéticas de la violencia. Se recuerda el concepto de Personalidad Psicopática Antisocial, que implica en su definición actos delictuales, sin pretender que todos los crímenes obedecen a una Personalidad Disfuncional. Siendo el delito un constructo legal se rechaza la idea de que exista una categoría psiquiátrica aplicable a los transgresores de las normas sociales aunque sean recidivantes. Se revisan los estudios entre gemelos monozigotos y dizigotos criados juntos o aparte. Se analizaron las investigaciones en gemelos que habían sido adoptados, haciendo énfasis en la influencia del ambiente familiar. Todos estos estudios indican una importante influencia de la herencia en las conductas violentas. Una contribución relevante la hacen los investigadores que postulan una tesis dual, diferenciando, la delincuencia juvenil, que ocurre en la adolescencia y susceptible de rehabilitación, de la delincuencia reincidente cuya conducta agresiva comienza en los primeros años de la vida. Se describen los genes que se han descubierto en familias con conductas violentas y las alteraciones neuroquímicas, que explicarían la agresión observada en un grupo de enfermos esquizofrénicos. Se insiste en que no puede haber un gen de la violencia, que probablemente son múltiples y que la violencia siempre es el resultado de la interacción de las disposiciones hereditarias y de la influencia del ambiente.

Palabras claves: *Personalidad psicótica antisocial, violencia, genética, delincuencia juvenil, transgresor social.*

Referencias

- Schneider K. Personalidades Psicopáticas. Madrid, España: Ediciones Morata, 1965
- Raine A. The Psychopathology of Crime. New York, USA: Academy Press, 1993
- DSM IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Barcelona, España: Masson S.A., 1995
- Murray R. Violence: From Biology to Society. Valencia, España: Elsevier Science, 1997
- Visher C, Roth J. Participation in Criminal Careers. In: Criminal Careers and Career Criminals. Washington DC., USA: National Academy Press, 1986
- Mednick S, Gabrielli W. Genetic Influences in Criminal Convictions: Evidence from An Adoption Cohort. Science 1984; 224: 891-894
- Hare R, Stephen D, Timothy J. Psychopathy and DSM - IV Criteria for Antisocial Personality Disorder. J Abnorm Psychol 1991; 100: 391-398
- Cleckley H. The mask of sanity (5th ed.). St. Louis, USA: Moshy, 1976
- Filley C, Price B, Morgan A. Toward an Understanding of Violence: Neurobehavioral Aspects of Unwarranted Physical Aggression: Aspen Neurobehavioral Conference Consensus Statement. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001; 14: 1-14

10. Volaska J. The Neurobiology of Violence: An Update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 307-314
11. Nichoff D. *Biología de la Violencia*. Barcelona, España: Ariel, 1999
12. Kevles D. Violence and the genetics of human behavior: historical reflections. In: *Violence from Biology to Society*. Valencia, España: Elsevier Science, 1997
13. Fletcher J. Ethical perspectives on violence. In: *Violence from Biology to Society*. Valencia, España: Elsevier Science, 1997
14. Hudziak J, Rudiger L. A Twin Study of Inattentive, Aggressive, and Anxious/Depressed Behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 469-476
15. Plomin R. The Role of Inheritance in Behavior. *Science* 1990; 248: 183-188
16. Groye W, Eckert E. Heritability of Substance abuse and Antisocial Behavior: A Study of Monozygotic Twins. Reared Apart. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1293-1304
17. Cloninger C. Predisposition to Petty Criminality in Swedish Adoptees: II. Cross-Fostering Analysis of Gene - Environmental Interactions. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1242-1247
18. Cloninger C, Gottesman H. Genetic and Environment Factors in antisocial Behavior Disorders. New York, USA: Cambridge University Press, 1987
19. Scott C. Juvenile Violence. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 71-93
20. Rowe D. Sibling Interaction and Self - Reported Delinquent Behavior: a study of 265 Twin Pairs. *Criminol* 1995; 23: 223-240
21. Moffitt T. Adolescence Limited and Life course Persistent antisocial Behavior: A Developmental Taxonomy. *Psychol Rev* 1993; 100: 674-701
22. Van Der Oord E, Verhulst F, Boomsma Dorret. A genetic Study of Rated and Paternal Ratings of Problems Behavior in 3 year old Twins. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 349-357
23. Baker L. Etiology of Sex differences in Criminal Convictions in Danish Adoption Cohort. *Behav Genet* 1989; 19: 355-370
24. Burr E, Hartwing A. Classification of Violent Syndromes. In: *Violence from Biology to Society*. Valencia, España: Elsevier Science, 1997
25. Gottleib G. Normally Occurring Environmental and Behavioral Influences on Gene Activity: From Central Dogma to Probabilistic Epigenesis. *Psychol Rev* 1998; 105: 792-802
26. Changeaux J P. *L'Homme Neuronal*. Paris, France: Librairie A. Fayard. 1983
27. Brunner H, Neten X, Breakefield O, Ropers H. Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science* 1993; 262: 578-580
28. Clases O, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S. Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking MAOA. *Science* 1995; 268: 1763-1766
29. De Maeyer E. Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin in Mice Lacking Monoamine Oxidase A. In: *Violence from Biology to Society*. Valencia, España: Elsevier Science, 1997
30. Salichon N, Gaspar P, Upton A, Picaud S, Hanoun N. Excessive activation of Serotonin (5HT) 1B Receptors Disrupts the Formation of Sensory Maps in Monoamine Oxidase A and 5-HT Transporter Knock-Out Mice. *J Neurosci* 2001; 21: 884-896
31. Moffitt T, Caspi A, McClay J, Mill J. Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, 2002; 297: 851-854
32. Nelson P, Demas G, Huang P, Fishman M, Dawson V. Behavioural Abnormalities in Male Mice Lacking Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Nature* 1995; 378: 383-386
33. Walsh E, Buchanan A, Fahy T. Violence and Schizophrenia: Examining the Evidence. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 490-495
34. Lindqvist P, Allebeck P. Schizophrenia and Crime. A Longitudinal Follow-Up of 644 Schizophrenics in Stockholm. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 345-350
35. Mednick S, Brennan P. Mental Disorder and Crime: Evidence from Danish Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 489-496
36. Mullen P. A Reassessment of the Link Between Mental Disorders and Violent Behavior and its Implications and New Zealand. *J Psychiatry* 1997; 31: 3-11
37. Hodgins S. Mental Disorder, Intellectual Deficiency, and Crime: Evidence from a Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 476-483

38. Tilhonen J, Isohanni M, Rasanen P, Koiranen M. Specific Major Mental Disorders and Criminality: A 26-Year Prospective Study of the 1966 Northern Finland Birth Cohort. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 840-845
39. Daniels J, Williams N, Williams J, Cardno A, Murphy K. No Evidence for Allelic Association Between Schizophrenia and a Polymorphism Determining High or Low Catechol O-Methyltransferase Activity. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 268-270
40. Lachman H, Nolan K, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association Between Catechol O-Methyltransferase Genotype and Violence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 835-837
41. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere M, Jones S. Aggressive Behaviour in Patients with Schizophrenia is Associated with Catechol-O-Methyltransferase Genotype. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 351-355
42. Caims R, Garipey J, Hood K. Development, Microevolution, and Social Behavior. *Psychol Rev* 1990; 97: 49-65
43. Caims R. *Genetics of Criminal and Antisocial Behaviour*. West Sussex, Reino Unido: Wiley, 1996
44. *L'Homme criminel. Etude anthropologique et psychiatrique*, Paris, Felix Alcan, 1895

Correspondencia:

Marcela Jara V.

Servicio Neurología

Hospital Militar de Santiago

Holanda 050, Providencia

Santiago de Chile

Fax: 3653147

E-mail: dramarcela@hotmail.com

Regulación emocional y psicopatología: el modelo de vulnerabilidad/resiliencia

Emotion Regulation and Psychopathology: the Vulnerability/Resilience Approach

Jaime Silva C.

Introduction: Emotion regulation is a key feature of emotional behavior. Moreover, studies from affective neuroscience and developmental psychology have shown that emotion regulation ability is an important source of psychopathology. However, an integrative approach among these research programs is required. **Material and methods:** Based on relevant experimental data, the rationale of a putative model of psychopathology is presented. **Conclusion:** Taking into account psychobiological (tonic brain asymmetries) and behavioral variables (reflective functions/abilities) we propose a vulnerability/resilience model.

Key words: emotion regulation, affective neuroscience, psychopathology.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 201-209

Introducción

El estudio científico del comportamiento emocional humano ha experimentado enormes avances en la última década. El concierto neurocientífico no ha sido ajeno a este desarrollo, gestándose en su interior una subdisciplina: la neurociencia afectiva. Su objetivo principal es dilucidar los sustratos cerebrales de la respuesta emocional, valiéndose de métodos y técnicas provenientes de diversas áreas científicas afines (neurobiología, neurociencia cognitiva, psicobiología, psicología, etc.)⁽¹⁾.

Existen diversos componentes de la emoción que pueden ser abordados científicamente. Uno de ellos es la regulación emocional, la cual ha sido estudiada extensamente desde el punto de vista conductual y recientemente también lo han sido sus concomitantes biológicos. En este artículo se revisan las estrategias de regulación emocional que han recibido más atención, las consecuencias que suponen para los individuos que las utilizan, los mecanismos cerebrales que sustentan dichos comportamientos y un modelo de la vulnerabilidad/resiliencia derivado de dichas concepciones.

Recibido: Agosto 2003

Aceptado: Abril 2005

Laboratorio de Neurociencia Afectiva y Psicopatología, Facultad de Psicología, Universidad Mayor, Temuco.

Parte de las investigaciones mencionadas en este artículo fueron financiadas por el Fondo Investigación y Desarrollo de la Universidad Mayor, y por la *International Psychoanalytical Association*.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

Regulación emocional

La regulación emocional puede definirse como toda estrategia dirigida a mantener, aumentar o suprimir un estado afectivo en curso. A partir de estudios que manipulan la respuesta emocional induciendo estados de ánimo negativo (por ejemplo, desagrado), Gross et al⁽²⁻⁷⁾ han utilizado diversos parámetros para la evaluación y medición de las distintas formas de regulación, incluyendo reportes autoaplicados, medidas fisiológicas e índices conductuales. En términos generales, la atención se ha centrado en el momento de ocurrencia de las distintas formas de regulación a lo largo del proceso emocional. En este contexto se diferencian: a) estrategias de aparición temprana (focalizadas en los antecedentes), por ejemplo, aquellas que versan sobre el contexto, situación y significado atribuido a la fuente de activación, entre otras; y b) estrategias de aparición más tardía (focalizadas en la respuesta), por ejemplo, sobre los cambios somáticos experimentados una vez que la emoción se inició completamente⁽³⁻⁵⁾.

Aunque se reconoce la existencia de variadas formas de estrategias de regulación, dos han sido estudiadas más ampliamente: la reevaluación (asignar un significado “no emocional” a un evento) y la supresión (controlar la respuesta somática de una emoción)⁽⁴⁾.

Consecuencias de la supresión y la reevaluación

Los hallazgos más significativos de esta línea de investigación han sido el descubrimiento de consecuencias diferentes de los distintos modos de regulación en la expresión facial de emociones, la experiencia afectiva, la fisiología, la memoria y los procesos interpersonales^(4,6-7). Los datos indican que la reevaluación cognitiva disminuye significativamente la experiencia subjetiva de desagrado frente a estímulos aversivos visuales, mientras que la supresión falla en lograrlo. Así mismo, la supresión emocional disminuye considerablemente la expresividad afectiva, en todo su rango (positivo y negativo), generando una disminución de la comunicación de los estados internos del individuo. Desde el punto de vis-

ta fisiológico, los sujetos que utilizan la supresión muestran una actividad del sistema simpático intensificada, tanto en índices cardíacos como en medidas de conductancia de la piel. Al contrario, las personas que reevalúan muestran una actividad fisiológica bastante más reducida en los mismos índices cardíacos y de conductancia. Por otro lado, la supresión involucra un alto esfuerzo cognitivo durante el proceso emocional, producto principalmente del automonitoreo y de la autocorrección. Este esfuerzo reduciría los recursos cognitivos disponibles del sujeto dificultando la retención de sucesos. La reevaluación, como estrategia de aparición temprana, no incluiría un esfuerzo de autorregulación y, por lo tanto, recursos cognitivos como la memoria estarían disponibles. De hecho, las personas que utilizan frecuentemente la reevaluación tienen un mejor desempeño en pruebas objetivas de memoria. Finalmente, desde el punto de vista interpersonal, las personas que suprimen sus afectos, al disminuir notoriamente su expresividad emocional, generan afectos negativos en los otros y resultan menos “alentadores” en situación de adversidad^(4,7).

En su conjunto, los estudios antes discutidos demuestran que la regulación afectiva no es trivial para el individuo, ni para su fisiología ni para su experiencia personal (incluyendo el efecto que produce en otros). Por ello, no resulta extraño que la evidencia reciente vincule los procesos de regulación emocional con la psicopatología⁽¹⁾.

Regulación emocional y psicopatología

Un número considerable de programas de investigación convergen en establecer que la psicopatología surge en parte debido a “un proceso de regulación deficiente”, ya sea por el tipo de estrategia utilizada o como producto de una diferenciación afectiva poco desarrollada⁽⁸⁻¹¹⁾.

Junto con la multiplicidad de consecuencias para el individuo antes revisadas, también existe un efecto general en la salud mental relacionado con la regulación de los afectos. Tal como vimos, los estudios de Gross⁽⁵⁻⁶⁾ han enfatizado que la supresión y la reevaluación difieren tanto en su

efectividad en la administración de la experiencia afectiva, como en el “costo” psicofisiológico para el individuo. De esto modo, en el largo plazo, las personas que tienen como “estilo” de regulación la supresión son más propensas, por ejemplo, a padecer de alteraciones relativas a los parámetros antes discutidos, en especial por la disminución de su expresividad afectiva.

Por otro lado, evidencias recientes han mostrado que la regulación emocional como proceso depende de un grado de diferenciación emocional previo⁽⁸⁾. En otras palabras, la habilidad para controlar la experiencia afectiva depende fundamentalmente de la capacidad para distinguir estados internos y diferenciarlos unos de otros. Así, en la medida que las personas delimitan más detalladamente su experiencia, pueden manipular con mayor precisión sus estados afectivos. Cuando la diferenciación emocional es deficiente los niveles de psicopatología son más altos, independientemente de la constelación diagnóstica a que se refiere el síntoma, incluyendo síntomas somatomorfos⁽¹⁾. De hecho, se produce un efecto de acentuación de la esfera somática del estado afectivo en la conciencia del individuo que dificulta aun más sus esfuerzos autorreguladores (hipótesis de acentuación somática). Por todo lo anterior, se sostiene que la diferenciación emocional tiene un efecto significativo pero inespecífico en la psicopatología debido a su influencia en la regulación emocional⁽¹⁾.

Por lo tanto, conocer el modo de manipular la regulación emocional (por ejemplo, entrenar cierto tipo de estrategia), y su sustrato cerebral, son tareas sumamente relevantes dentro de las ciencias del comportamiento^(9,11). En este sentido, en la última década la neurociencia, y en especial la neurociencia afectiva, ha hecho grandes avances^(10,12).

Neurociencia afectiva y regulación emocional

El estudio neurocientífico de las emociones estuvo por largos años estancado en la idea que el sistema límbico era el “núcleo” o “centro” cerebral de las emociones. Esta interpretación no sólo

detuvo el desarrollo de nuevos conceptos respecto de la afectividad, sino que también mermó en gran medida la investigación en el área⁽¹³⁻¹⁴⁾. Sin embargo, a fines de la década de los ochenta y comienzo de la de los noventa un pequeño grupo de investigadores concentró su atención en los aspectos corticales del procesamiento emocional. Fundamentalmente, a partir de estudios en ratas, y en un modelo lesional en humanos, poco a poco se comenzó a develar la participación de la corteza cerebral en las emociones, sobre todo de la corteza prefrontal en varias de sus porciones (orbitofrontal, dorsolateral y ventromedial). La evidencia proveniente del análisis de pacientes con daño frontal sugería que la corteza prefrontal tendría un rol asimétrico en la participación en los procesos afectivos⁽¹⁴⁾. Posteriormente, Davidson et al^(10,15) llevaron a cabo estudios que confirmaron los datos hallados en sujetos con lesiones, expandiendo este principio a la población normal. En dicho esfuerzo se ha formulado un modelo general de la motivación y la emoción humana, se han develado importantes implicancias para el entendimiento de las diferencias individuales en diversos parámetros de la afectividad, surgió el concepto “estilo afectivo” y se han desarrollado paradigmas para su estudio⁽¹⁶⁾.

Estilo afectivo

El estilo afectivo corresponde al rango de diferencias individuales en los múltiples componentes de las disposiciones anímicas y la reactividad afectiva⁽¹⁷⁾. Varios fenómenos se incluyen en este término: el nivel emocional tónico, el umbral de reactividad y el tiempo de recuperación, entre otros.

Diversas estructuras cerebrales se relacionan con el estilo afectivo, siendo categorizadas, en base a estudios de laboratorio, en dos sistemas que sustentan la motivación y la emoción: el sistema de aproximación y el sistema de inhibición. El sistema de aproximación se ha descrito como favorecedor de conductas apetitivas y como generador de afectos positivos relacionados con el logro de metas. El sistema de inhibición facilita al organismo el distanciarse de una fuente

aversiva de estimulación y organiza las respuestas apropiadas cuando es confrontado con estímulos amenazantes⁽¹⁸⁾.

Tal como mencionamos, se ha encontrado que la lateralización según el sistema emocional sólo existe para alguno de los componentes de estos circuitos, en particular la activación de la corteza prefrontal. Así, se concibe que la corteza prefrontal derecha estaría directamente implicada en el sistema de inhibición, mientras que la izquierda lo estaría en el sistema de aproximación. Congruente con esta formulación, las diferencias en la actividad tónica de esas estructuras, así como su relación funcional, representan el sustrato biológico del estilo afectivo. Específicamente, los sujetos con asimetría derecha de la activación tónica de la corteza prefrontal tienen una tendencia a experimentar mayor intensidad de afecto negativo, en comparación con su contraparte izquierda. Así mismo, los individuos con la corteza prefrontal derecha tónicamente más activa están predispuestos a ser más sensitivos a los estímulos amenazantes, inhibiendo su conducta y experimentando más afecto negativo. Davidson^(10,19) ha sido enfático en subrayar que las asimetrías cerebrales funcionales deben ser entendidas dentro de un modelo de diátesis, esto es, que la asimetría frontal no es suficiente para causar estados emocionales específicos, sino que predisponen a responder bajo condiciones apropiadas de un modo u otro.

Por otra parte, existen datos convergentes respecto de las consecuencias que tienen sobre la afectividad los diferentes patrones de asimetrías cerebrales. En adultos, Davidson et al⁽²⁰⁾ encontraron que los fóbicos sociales presentan una actividad de fase de mayor magnitud en zonas corticales derechas cuando se inducía ansiedad de anticipación. Henríquez y Davidson⁽²¹⁾ reportaron que personas depresivas tienen una hipoactivación tónica de la corteza frontal izquierda, implicando una hipofuncionalidad del sistema de activación. Más aún, este patrón de actividad cerebral no tendría que ver exclusivamente con los períodos en que la persona presenta los síntomas depresivos⁽²²⁾. Tal como lo predice el modelo de

diátesis, es una condición que predispone a dicha patología pero que no la determina.

Finalmente, mis colegas y yo⁽²³⁻²⁴⁾, reportamos que personas que hacen dieta crónicamente, y que se sobrealimentan en situaciones de ansiedad, presentan una asimetría tónica derecha de la corteza prefrontal.

En infantes, la actividad cerebral en respuesta a estímulos positivos (i.e. figura de la madre) y negativos (i.e. alejamiento materno) parece seguir los mismos principios que en adultos. La actividad frontal derecha está asociada con respuestas y expresiones frente a estímulos negativos, mientras que la corteza frontal izquierda a los positivos. Recientemente, Buss et al⁽²⁵⁾ expandieron dichos resultados al mostrar que los infantes de 6 meses con asimetría tónica derecha tienen niveles de cortisol más elevados y presentan más comportamientos evitadores.

Regulación emocional y estilo afectivo

Existen evidencias que muestran los procesos que ocurren durante la regulación de emociones negativas. Estudios de laboratorio han develado que la regulación emocional toma lugar al mismo tiempo que la corteza prefrontal “controla” la activación de la amígdala. Específicamente, la disminución voluntaria de las emociones negativas se relaciona con cambios en la actividad neuronal en la amígdala. Más aún, Ochsner et al⁽²⁶⁾, estudiando la actividad cerebral durante la reevaluación, encontraron que la activación de ciertas zonas de la corteza prefrontal izquierda modula la amígdala y la corteza orbitofrontal medial izquierda durante dicha estrategia de regulación emocional. Así, la actividad cortical cumpliría un rol modulador del componente subcortical del circuito afectivo, siendo la corteza prefrontal y la amígdala las principales estructuras reclutadas.

En otra línea de desarrollo se han identificado diferentes consecuencias en la “efectividad” de la regulación, dependientes de los niveles de actividad tónica de la corteza prefrontal. Específicamente, los sujetos con activación tónica frontal asimétrica derecha presentan dificultades para

regular emociones negativas, en comparación con su contraparte asimétrica izquierda. En otras palabras, el tiempo que toma en recuperarse de un afecto negativo está asociado a las diferencias en las asimetrías prefrontales⁽²⁷⁾, donde los sujetos con asimetrías derechas tienen mayor dificultad en terminar con una emoción negativa una vez que ha comenzado⁽²⁸⁾.

Así, tanto la activación de fase como la tónica de la corteza prefrontal tienen relación con elementos de la regulación afectiva. La activación de fase se relaciona con el proceso regulador en curso, produciendo una modulación en la amígdala, mientras que la activación tónica es un marcador predictivo de la eficacia del proceso regulador en general.

Patrones de vulnerabilidad/resiliencia: un programa de investigación en desarrollo

Lo anteriormente revisado lo hemos conceptualizado dentro de un contexto explicativo más amplio e integrador. En efecto, paralelamente a los programas de investigación descritos anteriormente existe un fuerte desarrollo de conceptos provenientes de la psicología evolutiva que ha mostrado una importante relación con los mismos fenómenos aludidos anteriormente, de regulación emocional y psicopatología: la función reflexiva⁽²⁹⁾. La mentalización o función reflexiva es un concepto de innegable heurística y con un cuerpo empírico bastante desarrollado. Técnicamente, la mentalización corresponde a un mecanismo que nos permite inferir o hipotetizar sobre los posibles estados mentales de los otros y de uno mismo. Esta habilidad permitiría comprender, predecir, anticipar (y muchas veces controlar) nuestra conducta y la de los demás. Además, existe una importante relación entre los niveles de función reflexiva que un individuo posee y el grado de psicopatología que éste padece.

Desde el punto de vista de nuestro equipo de investigación la búsqueda de puntos de encuentro entre diferentes modelos de la salud mental, así como su estudio formal, es el camino que la ciencia del comportamiento debe adoptar para generar modelos más explicativos y con mayor

potencial para su aplicación. Si bien conocemos una serie de variables que se relacionan con la conducta normal y patológica, hay pocos intentos que tienen como objeto integrar visiones disponibles para la elaboración de aproximaciones más abarcadoras y generales. Es por ello que recientemente hemos integrado en un modelo de este tipo los programas de investigación de la neurociencia afectiva con los de la función reflexiva para el desarrollo de un modelo de la psicopatología.

Explícitamente sostenemos que la parte de los trastornos psicopatológicos posibles surge debido a dos fenómenos relacionados entre sí: por un lado, una “reactividad emocional exacerbada” y, en segundo lugar, un “proceso de regulación deficiente” (ampliamente discutido anteriormente). ¿Cuáles serían las variables a considerar como determinantes de estos dos fenómenos? Por un lado, a) las disposiciones anímicas temperamentales, que involucran una reactividad emocional dada y, además, una habilidad dada para diferenciar/regular emociones; y b) las capacidades de mentalización, desarrolladas en los vínculos tempranos, que permiten desarrollar disposiciones emocionales dependientes de la experiencia, junto con estrategias de diferenciación emocional. Por otro lado, la interacción de estas variables resulta en cuatro formas o patrones de vulnerabilidad/resiliencia identificables. El entendimiento de la regulación emocional debería ser conceptualizado en el contexto de esta formulación más amplia. A continuación se exponen brevemente los patrones aludidos (Figura 1).

Sujetos D-A: asimetría frontal derecha con alta función reflexiva (vulnerable para emociones básicas, resiliente para emociones no-básicas).

Conceptualizamos a este grupo de sujetos como personas con una vulnerabilidad emocional temperamental que han desarrollado mecanismos de organización mental que les permite tener un alto grado de mentalización de sí mismos y de los demás. De este modo, estos sujetos tendrán una alta reactividad emocional frente a estímulos negativos, pero una serie de estrategias mentales para superar (regular) dicha reactivi-

	<i>Actividad tónica de la CPF</i>	
<i>Función reflexiva</i>	I	D
A	I-A Resiliente	D-A Vulnerable a las emociones básicas
B	I-B Vulnerable a las emociones no-básicas	D-B Vulnerable

CPF=corteza prefrontal; I= asimetría izquierda; D= asimetría derecha; A= alta función reflexiva; B= baja función reflexiva.

Figura 1. Patrones de vulnerabilidad/resiliencia.

vidad. Sin embargo, en este contexto nuestro modelo explicita una diferencia importante de notar. Si bien estas personas tienen una dificultad disposicional a experimentar emociones negativas con alta intensidad, ello será particularmente cierto para las emociones básicas (aquellas con una alta determinación genética), como la tristeza, miedo (ansiedad), rabia, etc. Sin embargo, aquellas emociones culturalmente determinadas (emociones no básicas) serán moduladas con mayor facilidad por dichos sujetos (vergüenza, culpa, etc). Consecuentemente, los niveles de diferenciación emocional de estos sujetos serán altos para las emociones no-básicas en comparación con las básicas. Así, este tipo de patrón resulta en personas vulnerables en la administración de sus emociones básicas, pero resilientes en relación a emociones no-básicas. En este grupo suponemos que el tratamiento farmacológico será mucho más efectivo que el psicoterapéutico.

Sujetos D-B: asimetría frontal derecha, con baja función reflexiva (grupo de alta vulnerabilidad).

Conceptualizamos a este grupo como personas con una vulnerabilidad emocional temperamental con niveles pobres de mentalización de sí mismos y de los demás. De este modo, estos sujetos tendrán una alta reactividad emocional frente a estímulos negativos, y serias dificultades en modular esta reactividad. En este contexto nues-

tro modelo explicita que estas personas tendrán una dificultad disposicional a experimentar emociones negativas con alta intensidad, y que ello será cierto para las emociones básicas y no básicas. Consecuentemente, los niveles de diferenciación emocional de estos sujetos serán bajos para ambas clases de emociones. Así, este tipo de patrón resulta en personas vulnerables en la “administración” de sus emociones, siendo el grupo de más alto riesgo para el desarrollo de psicopatología y el más preocupante en términos de salud pública. En este grupo probablemente la interacción de tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos tendrá mejor resultado que cada uno de ellos por separado.

Sujetos I-A: asimetría frontal izquierda, con alta función reflexiva (grupo resiliente).

Este grupo de sujetos presentan una disposición emocional temperamental resiliente (que) con un alto grado de mentalización de sí mismos y de los demás. Además tendrán una reactividad emocional moderada frente a estímulos negativos, pero una serie de estrategias mentales para regular dicha reactividad. En este contexto nuestro modelo explicita que estos sujetos tendrán grandes habilidades en modular sus emociones básicas y no-básicas, con una baja probabilidad en desarrollar psicopatología. Consecuentemente, los niveles de diferenciación emocional de estos sujetos serán altos para las emociones no-básicas y básicas. Así este tipo de patrón resulta en personas altamente resilientes.

Sujetos I-B: asimetría frontal izquierda, con baja función reflexiva (resiliencia para emociones básicas, vulnerabilidad para emociones no-básicas).

Finalmente, un cuarto grupo es conceptualizado como personas con una disposición emocional temperamental resiliente con niveles bajos de mentalización de sí mismos y de los demás. Estos sujetos tendrán una reactividad emocional moderada frente a estímulos negativos, pero dificultades en regular dicha reactividad. En este contexto nuestro modelo explicita que estos sujetos tendrán mejores habilidades en modular sus emociones básicas, y que tendrán una dificul-

tad particular en regular sus emociones no-básicas. Consecuentemente, los niveles de diferenciación emocional de estos sujetos serán altos para las emociones básicas, pero bajos o menores para las emociones no-básicas. Así, este tipo de patrón resulta en personas resilientes en relación a emociones básicas, pero vulnerables en la administración de sus emociones no-básicas. En este caso la psicoterapia debiera ser más efectiva que el tratamiento farmacológico.

Tomando en cuenta esta clasificación gruesa sostenemos especulativamente que la psicopatología surge de un modo particular según el patrón de vulnerabilidad/resiliencia del grupo al cual se pertenece, y que aquél depende de la interacción de disposiciones temperamentales emocionales con capacidades desarrolladas en el vínculo temprano. Si bien este modelo se encuentra en su fase experimental creemos importante compartir con la comunidad científica y someter a su juicio, los objetivos y el concepto general que guía nuestro programa de investigación.

Conclusiones

La regulación emocional es un aspecto del proceso afectivo que tienen importantes implicancias para la psicopatología. Tanto la reevaluación como la supresión tienen efectos en la experiencia de los afectos, la expresión facial de emociones, la fisiología, la memoria y la interacción interpersonal de los sujetos que las utilizan. Los estudios de laboratorio han mostrado que la reevaluación es una forma de regulación más efectiva que el resto de las estudiadas y que tiene menos consecuencias adversas para las personas que las emplean. Por otro lado, existe evidencia de que la psicopatología estaría relacionada con la habilidad de regular los afectos, y que esta habilidad a su vez dependería de la capacidad de diferenciar emociones que un individuo posee. La neurociencia afectiva ha develado que determinadas estructuras cerebrales están relacionadas con las distintas formas de regulación. Una zona de alta importancia es la corteza prefrontal, la

que por medio de la modulación de amígdala, permite que las emociones negativas puedan ser modificadas. Más aún, la actividad tónica de aquella área cerebral determina el estilo afectivo individual, es decir, la reactividad emocional y las disposiciones anímicas de una persona. Estas diferencias individuales se superponen a la reactividad emocional particular, donde se actualizan mecanismos específicos de regulación. El avance de este paradigma, junto con los desarrollos del estudio de la función reflexiva, nos ha permitido diseñar un modelo que integra estas líneas de investigación y que tiene como objetivo conocer cómo variables cerebrales de desarrollo temprano y de fuerte determinación genética (i.e. asimetrías funcionales de la corteza prefrontal) interactúan con fenómenos determinados por la experiencia (mentalización), en la actualización de diferencias individuales en la regulación emocional, estilo afectivo y, por ende, en el desarrollo de psicopatología.

Aunque es un modelo en desarrollo y altamente especulativo, es necesario notar algunas implicancias para la psiquiatría y la psicología clínica. En primer lugar, debe considerarse que el avance de la nosografía psiquiátrica debe acompañarse del esclarecimiento de la etiología de los fenómenos descritos. En este contexto, la delimitación de los elementos que componen las variables que facilitan el desarrollo de alteraciones psicopatológicas, nos permitiría hacer un mejor uso de las descripciones sintomáticas clásicas. De este modo, tal como se ha sostenido⁽¹⁰⁾, la modificación de las categorías diagnósticas a partir del avance de la neurociencia es el camino natural a seguir. El modelo de vulnerabilidad/resiliencia se dirige hacia el objetivo así señalado. En segundo lugar, la delimitación de los fenómenos aludidos no es un ejercicio intelectual sino que un modo sistemático de desarrollar formas de entendimiento que nos permitan confeccionar estrategias de intervención más eficientes y efectivas. En efecto, reconociendo con más detalle las variables que dan lugar al comportamiento patológico podremos elaborar procedimientos para manipular dichas variables. Por ejemplo, tal como predice nuestro

modelo, cuando las variables constitucionales son las relevantes (i.e. asimetrías de activación de la corteza prefrontal) en la generación de psicopatología el tratamiento farmacológico debe ser la elección. Así mismo, debido a la participación de la corteza prefrontal en la generación de psicopatología, la modulación de la activación de ésta debe ser el objetivo tanto de los tratamientos farmacológicos como conductuales⁽³⁰⁾. Finalmente, la psicoterapia como disciplina requiere de

modelos como el presentado para lograr especificar claramente sus alcances/limitaciones y desarrollar procedimientos de intervención confiables, y así verdaderamente transformarse una ciencia del comportamiento.

Agradecimientos:

El autor agradece a Felipe Lecannelier por comentarios y sugerencias sobre el manuscrito.

Resumen

Introducción: La regulación emocional es un elemento clave de la conducta emocional. Más aun, los estudios de la neurociencia afectiva y la psicología del desarrollo han develado que la habilidad de regulación emocional es una fuente importante de psicopatología. Sin embargo, se hace necesaria una aproximación integradora entre aquellos programa de investigación.

Material y métodos: Apoyados en los datos experimentales relevantes presentamos los fundamentos de un modelo acerca de la psicopatología. **Conclusiones:** Considerando variables psicobiológicas (asimetrías cerebrales tónicas) y conductuales (habilidades de mentalización) proponemos un modelo de la vulnerabilidad/resiliencia.

Palabras claves: regulación emocional, neurociencia afectiva, psicopatología.

Referencias

1. Silva J. Biología de la regulación emocional: su impacto en la psicología del afecto y la psicoterapia. *Terapia Psicológica* 2003; 21: 163-172
2. Gross JJ. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology* 2002; 39: 281-291
3. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Review of General Psychology* 1998; 2: 271-299
4. Gross JJ. Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 1998; 74: 224-237
5. Gross JJ. Emotion regulation: past, present, future. *Cognition and Emotion* 1999; 13: 551-573
6. Gross JJ. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology* 2002; 39: 281-291
7. Gross JJ, Levenson R. Emotional suppression: physiology, self-report, and expressive behavior. *J Pers Soc Psychol* 1993; 64: 970-986
8. Feldman LB, Gross JJ, Conner T, Benvenuto M. Knowing what you're feeling and knowing what to do about it: mapping the relation between emotion differentiation and emotion regulation. *Cognition and Emotion* 2001; 15: 713-724
9. Goldsmith HH, Davidson RJ. Disambiguating the components of emotion regulation. *Child Dev* 2004; 75: 361-365
10. Davidson RJ. Affective neuroscience and psycho-

- physiology: toward a synthesis. *Psychophysiology* 2003; 40: 655-665
11. Bradley S. *Affect regulation and the development of psychopathology*. New York: Guilford Press, 2000; pp 27-39
 12. Davidson RJ. Seven sins in the study of emotion: correctives from affective neuroscience. *Brain Cogn* 2003; 52: 129-132
 13. Davidson RJ. Emotion and affective style: hemispheric substrates. *Psychol Sci* 1992; 3: 39-43
 14. Dalglish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 582-589
 15. Tomarken A, Davidson RJ, Wheeler R, Doss R. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimension of emotion. *J Pers Soc Psychol* 1992; 62: 676-687
 16. Davidson RJ. Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioral correlates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 1395-1411
 17. Davidson RJ, Jackson D, Kalin N. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull* 2000; 126: 890-909
 18. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999; 3: 11-21
 19. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion* 1998; 12: 307-330
 20. Davidson RJ, Marshall J, Tomarken A, Henriques J. While a phobic waits: regional brain electrical and autonomic activity in social phobic during anticipation of public speaking. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 85-95
 21. Henriques J, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol* 1990; 99: 22-31
 22. Henriques J, Davidson R. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 535-545
 23. Silva J, Pizzagalli D, Larson C, Jackson D, Davidson RJ. Frontal brain asymmetry in restrained eaters. *J Abnorm Psychol* 2002; 111: 676-681
 24. Silva J. Ansiedad y sobrealimentación. *Investig Cienc* 2005; 341: 33-34
 25. Buss K, Malmstadt J, Dolski I, Kalin N, Goldsmith HH, Davidson RJ. Right frontal brain activity, cortisol, and withdrawal behavior in 6-month-old infants. *Behav Neurosci* 2003; 117: 11-20
 26. Ochsner K, Bunge S, Gross JJ, Gabrieli J. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 2002; 4: 1215-1229
 27. Jackson D, Burghy C, Hanna A, Larson C, Davidson RJ. Resting frontal and anterior temporal EEG asymmetry predicts ability to regulate negative emotion. *Psychophysiology* 2000; 37:S50
 28. Larson C, Sutton SK, Davidson RJ. Affective style, frontal EEG asymmetry and the time course of the emotion-modulated startle response. *Psychophysiology* 1998; 35: S52
 29. Lecannelier F. El legado de los vínculos tempranos: apego y autorregulación. *Revista Chilena de Psicoanálisis* 2002; 19: 191-201
 30. Silva J, Slachevsky A. Modulación de la actividad de la corteza prefrontal como mecanismo putativo del cambio en psicoterapia. *International Journal of Clinical and Health Psychology* (en prensa)

Correspondencia:

Jaime Silva C.

Tel (45) 203 336 Fax (45) 206 313

E-mail: jaimesilva@umayor.cl

Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia

Neuropsychological assesment in schizophrenia

Mónica Servat P.¹, Yael Lehmann S.¹, Karen Harari A.¹, Luis Gajardo I.¹ y Pedro Eva C.

Schizophrenic neuropsychological disorders are increasingly a focus of interest in research. The purpose of this study is to determine the efficacy of a battery of psychological tests for detecting cognitive disorders in schizophrenia. The sample consisted of 20 schizophrenic patients evaluated with a set of neuropsychological tests, whose results were compared with those obtained from a group of healthy controls. The tests that best discriminated between schizophrenic patients and the control group were the Benton Test and the Trail Making Test.

Key words: schizophrenia, frontal syndrome, neuropsychological assessment, cognitive disorder, executive functions.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 210-216

Introducción

La evaluación neuropsicológica examina la integridad del funcionamiento cerebral a través del rendimiento de las personas frente a tests objetivos y estandarizados. Su aplicación a pacientes esquizofrénicos permite colaborar con el diagnóstico clínico y entregar información sobre los déficits y las habilidades remanentes que presentan estos pacientes^(1,2).

Los estudios sobre alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia describen principalmente dos tipos de déficit: generalizados y específicos. Algunos autores se refieren a alteraciones cognitivas más bien generalizadas, que implican funciones que se encuentran representadas en diversas áreas del sistema nervioso central. Otros destacan la existencia de alteraciones específicas que provocan déficits significativos en pruebas

que exploran percepción visual, memoria verbal, memoria visoespacial y recuerdo libre. Estas alteraciones más específicas comprometen a sistemas cerebrales restringidos, localizados principalmente en áreas prefrontales, circuito fronto-estriado y áreas tèmpero-límbicas, lo cual se corroboraría con hallazgos obtenidos a través de neuroimágenes⁽³⁾.

Los pacientes esquizofrénicos presentan un patrón común de alteraciones cognitivas: lentificación de los procesos cognitivos, sin pérdida de eficacia en la realización de las actividades. Se muestran afectadas tanto la atención como la memoria. Las habilidades requeridas para preparar, elaborar y controlar la conducta también se alteran. La capacidad de abstracción, la comprensión, el cálculo y el manejo de información aparecen disminuidas en estos pacientes.

Galindo y cols destacaron en los esquizofré-

Recibido: Julio 2003

Aceptado: Abril 2005

¹ Psicóloga (o)

Departamento Psiquiatría y Salud Mental, Campus Norte, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

nicos su dificultad para solucionar problemas, lo que atribuyeron a disfunción cerebral, específicamente de áreas temporales y frontales⁽⁴⁾. La disfunción en estas zonas sería la responsable de alteraciones cognitivas tales como el déficit de la atención, las fallas en el auto monitoreo y los trastornos de la memoria, entre otros.

Los déficits cognitivos se intensificarían en pacientes esquizofrénicos en los que predominan los síntomas negativos. Se ha reportado, que el circuito dorso lateral prefrontal, en asociación con circuitos sub corticales, estarían implicados en la esquizofrenia con síntomas negativos⁽⁵⁾.

La mayoría de los autores coinciden en atribuir los síntomas cognitivos a disfunción del lóbulo frontal, siendo una de las alteraciones cognitivas más estudiada el déficit de la memoria de ejecución o *working memory*. Se han descrito alteraciones en la memoria de ejecución verbal y visual, en tareas de reconocimiento y en actividades que implican memoria semántica.

Los intentos por identificar alteraciones en el cerebro de los esquizofrénicos han desembocado en teorías que atribuyen estas anormalidades al sistema dopaminérgico mesocortical y que plantean la existencia de un funcionamiento anormal de los lóbulos frontal y temporal⁽⁶⁾. Los pacientes esquizofrénicos evaluados a través de tests psicológicos se comportarían de un modo similar a los pacientes con lesiones cerebrales, presentando un deterioro cognitivo que afecta especialmente a las funciones que dependen del lóbulo frontal^(1,3,7).

Los trastornos conductuales en los esquizofrénicos, como alteraciones del pensamiento, inadecuación social, conducta antisocial y otras, pueden estar relacionadas con déficits neuropsicológicos⁽⁵⁾.

Estudios realizados con la Escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS) en esquizofrénicos muestran una relación inversa entre nivel de patología y funcionamiento intelectual, es decir, a mayor gravedad de los síntomas menor rendimiento en el WAIS. Lehman encontró que el rendimiento en el WAIS en esquizofrénicos era significativamente inferior al de sujetos normales, pero

se mostraba superior al presentado por pacientes con daño orgánico cerebral⁽⁴⁾.

Freeland y Puente evaluaron a un grupo de esquizofrénicos con WAIS y con la batería neuropsicológica Luria-Nebraska y concluyeron que a través del rendimiento en estas pruebas no se distingue a los pacientes que sufren esquizofrenia de los con daño orgánico cerebral⁽⁷⁾.

Contreras aplicó el test de Wisconsin a un grupo de esquizofrénicos, los resultados mostraron la existencia de deterioro psicoorgánico, lo que atribuyó a disfunción frontal. Se observaron diferencias entre el rendimiento de pacientes crónicos y pacientes con un primer brote psicótico, apareciendo estos últimos menos dañados que los crónicos⁽³⁾.

Se ha reportado una fuerte relación entre la severidad de los síntomas negativos y el deterioro del rendimiento en tests que examinan memoria de trabajo, como el test de Wisconsin⁽⁵⁾.

Galindo y cols aplicaron el WAIS y el test de Wisconsin a pacientes esquizofrénicos. Los resultados indican que los esquizofrénicos mostraron deficiencias importantes de aprendizaje. Esto refleja una incapacidad para beneficiarse de la retroalimentación externa y de la experiencia frente a actividades que implican formación de conceptos⁽⁴⁾. Las conclusiones de este estudio tienden a confirmar los reportes que señalan la existencia de una alteración frontal en la esquizofrenia, que afectaría, especialmente, a las funciones ejecutivas.

El lóbulo frontal sería el encargado de controlar la activación de las acciones, lo que realiza a través de la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, la selección adecuada de las respuestas, el control del desarrollo de los procesos y la verificación de los resultados. El control de las acciones, que depende del área pre-frontal dorsal, está relacionado también con la motivación, sostenida por la región frontal medial y por la capacidad de prever la sucesión de actividades a realizar⁽⁸⁾.

Hoff examinó a 32 esquizofrénicos y concluyó que, independiente del tiempo de evolución y del tratamiento recibido, los pacientes presentaban

alteraciones del funcionamiento cognitivo, no logrando establecer diferencias significativas entre pacientes crónicos y agudos⁽⁴⁾.

Diversos autores asocian al lóbulo frontal con actividades tales como la conciencia, conducta moral, conocimiento de normas sociales, capacidad de adaptación, iniciativa, pensamiento abstracto y juicio. Los mecanismos que permitirían sustentar estas habilidades serían las funciones integrativas, la motivación, la memoria a corto plazo, el ordenamiento de secuencias temporales, la atención selectiva, la concentración, la fluidez, la flexibilidad, la capacidad de planificación, el lenguaje y el movimiento⁽⁹⁾.

La complejidad de las conexiones que establece el lóbulo frontal con otras áreas del sistema nervioso central, contribuye a una amplia gama de cambios conductuales cuando existen lesiones o alguna otra alteración en esta región⁽¹⁰⁾.

Debido a la importancia que reviste evaluar neuropsicológicamente a los esquizofrénicos y, especialmente, las funciones que dependen del lóbulo frontal, el presente estudio tiene como objetivo determinar la eficacia de un grupo de tests en la detección de alteraciones neuropsicológicas. Para esto se le aplicó una batería de pruebas psicológicas a un grupo de pacientes y se compararon sus rendimientos con los obtenidos por un grupo control, a fin de determinar el grado de discriminación de los instrumentos empleados.

Metodología

La muestra estuvo compuesta por 20 esquizofrénicos ambulatorios, de ambos sexos, atendidos en la Clínica Psiquiátrica Universitaria y con un curso de la enfermedad de 2 años o más desde el primer episodio psicótico. Sus edades fluctuaban entre 19 y 48 años de edad y el diagnóstico fue realizado por psiquiatras de acuerdo a los criterios entregados por el D.S.M.-IV⁽¹¹⁾.

Con respecto a los medicamentos recibidos por el grupo esquizofrénico, se trataba de neurolépticos tradicionales, con dosis similares en los distintos pacientes.

El grupo control lo conformaron 20 sujetos, sin antecedentes psiquiátricos ni de daño orgánico cerebral, seleccionados en la comunidad con características socio demográficas comparables.

Se administró un cuestionario para detectar antecedentes neuropsiquiátricos tanto a los pacientes esquizofrénicos como al grupo control. Se excluyeron del estudio a los esquizofrénicos que presentaban antecedentes de daño orgánico cerebral y a los sujetos no esquizofrénicos que tenían antecedentes neurológicos o psiquiátricos.

Se exigió como requisito de inclusión en ambos grupos haber terminado la educación media.

Los dos grupos fueron controlados respecto a las variables edad, escolaridad y nivel socioeconómico. Lo último se homogeneizó a través del lugar de residencia de los sujetos.

Evaluación

Se examinaron las funciones de percepción visual, memoria visual, fluidez verbal, función motora, velocidad de búsqueda visual, flexibilidad mental, capacidad de inhibir respuestas inadecuadas, memoria inmediata y razonamiento numérico. Estas funciones fueron evaluadas a través de una batería de pruebas compuestas por el test de retención visual de Benton, el Trail Making Test (formas A y B), el test de Stroop, el test de asociación controlada de palabras y por los sub-tests de Dígitos y de Aritmética del WAIS⁽¹²⁾.

A todos los sujetos que participaron en esta investigación se les solicitó su consentimiento expreso y se les informó acerca de los objetivos del estudio.

Análisis estadísticos

Los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis descriptivo de las variables mediante distribución de frecuencias. Posteriormente, se verificaron las hipótesis planteadas a través de la prueba de diferencias de medias, con un nivel de significancia de un 5%. Para este objetivo se realizó la prueba T de Fisher.

Resultados

El coeficiente intelectual (C.I.) obtenido a través de una escala abreviada del WAIS fue similar para ambos grupos. El grupo esquizofrénico obtuvo un C.I. promedio de 94,95 y el grupo control de 93,3. Esto sitúa a la totalidad de la muestra en un nivel de inteligencia normal promedio.

El promedio de edad del grupo de pacientes esquizofrénicos fue 31,85 años y el promedio de edad del grupo control de 30,55 años.

Las diferencias de rendimiento entre el grupo esquizofrénico y el grupo control en la batería de tests aplicados fueron verificadas a través de la aplicación de 2 análisis estadísticos, la prueba de diferencia de medias y la prueba de la mediana, lográndose los siguientes resultados:

1° Prueba de diferencia de medias

El nivel de significancia utilizado es de 0,05 con grados de libertad (gl) de 40.

La diferencia se considerará significativa cuando el puntaje obtenido en la prueba de diferencias de medias sea mayor o igual a 2.021.

La diferencia de las medias para los grupos evaluados resultaron estadísticamente significativas respecto a la función visoperceptiva evaluada a través del test de Benton. Esto se mantiene para la corrección en base a las respuestas correctas y erradas .

La diferencia de las medias para los grupos evaluados no fueron significativas respecto a las

funciones de fluidez verbal, examinada por el test de Asociación Controlada de Palabras, ni a la capacidad de búsqueda visual, flexibilidad mental y función motora, evaluadas por el Trail Making Test , ni a la capacidad de inhibir respuestas inadecuada, examinada por el test de Stroop , ni a la memoria auditiva verbal y el razonamiento numérico, evaluados a través de los sub tests de Dígitos y de Aritmética del WAIS.

Como complemento a los resultados obtenidos en la comparación de las medias, se aplicó la Prueba de la Mediana, la cual discrimina con menor precisión y exigencia que la Prueba de Diferencia de Medias.

2° Prueba de la mediana

A la mediana (Md) de cada variable se le aplicó una prueba de χ^2 con un nivel de nivel de significancia de 0.05 con grados de libertad (gl) de 1.

La diferencia se considerará significativa cuando el puntaje obtenido en la prueba sea mayor o igual a 3.84.

Con respecto a la función viso-perceptiva, evaluada a través del test de Benton, se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes esquizofrénicos y el grupo control, respecto a los puntajes correctos y errados (Tablas 1 y 2).

Con respecto a la capacidad de búsqueda visual, flexibilidad mental y función motora, evaluadas a través del Trail Making Test, se hicieron presente diferencias estadísticamente significati-

Tabla 1
Función de retención visual: Operacionalizada a través del test de Benton

Puntajes correctos	Puntajes correctos				Total
	Esquizofrénicos	Grupo Control			
Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Frecuencia observada	Frecuencia esperada		
Sobre Md	1	6,5	12	6,5	13
Bajo o = Md	19	13,5	8	13,5	27
Total	20		20		40

χ^2 obtenido: 13,789

vas entre los pacientes esquizofrénicos y el grupo no-esquizofrénico (Parte A y B) (Tablas 3 y 4).

Con respecto a la función de fluidez verbal, a la capacidad de inhibir respuestas inadecuadas, a la memoria inmediata verbal y a la capacidad de razonamiento numérico, no se encontraron dife-

rencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes esquizofrénicos y el grupo control.

En síntesis, los rendimientos del grupo esquizofrénico aparecen disminuidos respecto al grupo control en la función viso-perceptual, en la

Tabla 2
Función de retención visual: Operacionalizada a través del test de Benton

Puntajes errados	Puntaje error				Total
	Esquizofrénicos		Grupo control		
	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	
Sobre Md	19	10	1	10	20
Bajo o = Md	1	10	19	10	20
Total	20		20		40

χ^2 obtenido: 32,4

Tabla 3
Capacidad de búsqueda visual, flexibilidad mental y función motora: Operacionalizada a través del Trail Making Test (parte A)

Puntaje parte A	Esquizofrénicos		Grupo Control		Total
	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	
Sobre Md	14	10	6	10	20
Bajo o = Md	6	10	14	10	20
Total	20		20		40

χ^2 obtenido: 6,4

Tabla 4
Capacidad de búsqueda visual, flexibilidad mental y función motora: Operacionalizada a través del Trail Making Test (parte B)

Puntaje parte B	Esquizofrénicos		Grupo Control		Total
	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	Frecuencia observada	Frecuencia esperada	
Sobre Md	14	10	6	10	20
Bajo o = Md	6	10	14	10	20
Total	20		20		40

χ^2 obtenido: 6,4

capacidad de búsqueda visual, en la flexibilidad mental y en la función motora. El resto de las funciones exploradas no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Discusión

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que en el grupo esquizofrénico aparecen algunas funciones alteradas mientras otras conservan niveles de funcionamiento comparables a las del grupo control. El nivel intelectual es similar tanto para los sujetos enfermos como sanos, lo que iría en apoyo de la hipótesis que plantea un deterioro específico de algunas funciones mentales en la esquizofrenia, más que de un déficit global de las funciones cognitivas.

La función viso-perceptiva, explorada a través del test de Benton, es la que se muestra más alterada. Esta prueba examina tres habilidades cognitivas: percepción visual, memoria visual y habilidad constructiva. En un segundo plano, y con un menor grado de significación, aparecen alteradas la capacidad de búsqueda visual, la flexibilidad mental y la función motora, destrezas que fueron exploradas a través del Trail Making Test.

Los factores comunes que subyacen a las funciones que aparecen alteradas en los pacientes esquizofrénicos son la atención, la concentración, la memoria visual, la habilidad grafo-motora y la percepción visual. Las estructuras anatómicas que sustentan estas actividades implican al córtex occipital, zonas parietales inferiores y lóbulo frontal especialmente⁽¹³⁾.

Los resultados obtenidos son coincidentes con la descripción de alteraciones cognitivas especificadas en el D.S.M.-IV, donde se destacan entre

otras, disfunciones que afectan la percepción, la atención, la concentración y la función motora.

Brown plantea que numerosos estudios señalan al lóbulo frontal como la estructura responsable de funciones tales como la flexibilidad mental, la planificación, la atención selectiva, la concentración y el movimiento⁽⁹⁾. Estas funciones, exploradas a través del Trail Making Test, se encontraron alteradas en el grupo de esquizofrénicos.

La fluidez verbal, la memoria auditiva, el razonamiento numérico y la capacidad de inhibir respuestas inadecuadas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes esquizofrénicos y el grupo control. En esto pueden haber influido factores de protección en los sujetos que conformaron el grupo experimental, como el C.I., el nivel de escolaridad y la medicamentación.

La mayor limitación presente en este estudio reside en que se trabajó con una muestra pequeña, lo que le resta representatividad a los resultados. También, los efectos que la medicamentación de los pacientes esquizofrénicos puede haber tenido en el rendimiento frente a los tests.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación, el test de Retención Visual de Benton y el Trail Making Test aparecen más sensibles dentro de la batería de pruebas propuestas para discriminar entre el grupo experimental y el grupo control. La rapidez de aplicación y la eficiencia mostrada por estos tests permite recomendarlos como instrumentos útiles en la detección de alteraciones cognitivas en pacientes esquizofrénicos. Por otra parte, el conocer las alteraciones cognitivas específicas que afectan a los pacientes, podría servir para establecer estrategias de rehabilitación cognitiva que permitirían ayudarlos a compensar sus alteraciones conductuales.

Resumen

Las alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia son motivo de creciente interés para la investigación. El objetivo de este estudio es determinar la eficacia de una batería de tests psicológicos en la detección de alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. La muestra estuvo formada por 20 pacientes esquizofrénicos, a los que se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas. Los rendimientos de este grupo fueron comparados con los resultados obtenidos por un grupo de sujetos sanos (grupo control). Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las funciones visoperceptivas, en la capacidad de búsqueda visual, en la flexibilidad mental y en la función motora. El test de Benton y el Trail Making Test resultaron ser las pruebas que mejor discriminaron entre pacientes esquizofrénicos y el grupo control.

Palabras claves: *Esquizofrenia, síndrome frontal, evaluación neuropsicológica, alteraciones cognitivas, funciones ejecutivas.*

Referencias

1. Heaton RK, Baaden LE, Johnson KL. Neuropsychological tests results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychol Bull* 1978; 85: 141-162
2. Bilder RM, Degreaf G, Pandurangi AK, Rieder RO, Sackeim HA, Mukherjee S. Neuropsychological deterioration and CT scan findings in chronic schizophrenia. *Schizop Res* 1988; 1: 37-45
3. Contreras C. Descripción comparativa de un grupo de sujetos con un primer brote psicótico y un grupo de sujetos esquizofrénicos, a través de la prueba de sortear cartas de Wisconsin (W.C.S.). Tesis para optar al grado de Licenciado en Psicología, Escuela de Psicología, Universidad Diego Portales, Santiago de Chile, 1995
4. Galindo y Villa G, Robles E, Ibararán G, Cortés J. Evaluación neuropsicológica de un grupo de pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental* 1997; 20, Supl 3: 28-31
5. Pantelis CA, Harvey G, Plant E, Fossey P, Maruff GW, Stuart WJ, Brewer HE, Nelson TW, Robbins, Barnes TRE. *Psychological Medicine* 2004; 34: 693-703
6. Silva H. Los síntomas fundamentales de la esquizofrenia en la obra de Armando Roa. *Rev Psiquiat Clín* 1998; 35: 45-50
7. Freeland J, Puente A E. Relative efficacy of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery and the WAIS in discriminating schizophrenics with and without brain damage. *J Clin Neuropsychol* 1984; 6: 261-63
8. Gil R. *Neuropsicología* Barcelona: MASSON S.A. 1999.
9. Brown JW. Frontal Lobe Syndrome. En P J Vinken G W Bruyn. *Am J Psichiat* 1993; 7: 898-903
10. Kolb B, Whishaw Y. *Fundamentos de neuropsicología humana*. Barcelona: Editorial Labor, 1986.
11. DSM IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Editorial Masson, 1995
12. Spreen O. Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press, 1991
13. Castillo A, Raga E, Rodríguez J, Tarbuskovic A. Test de retención visual de Benton para la detección de daño orgánico cerebral: Aplicación a una muestra de adultos de la población chilena. Tesis para optar al título de Psicólogo, Escuela de Psicología, Universidad de Chile, Santiago de Chile: 1980

Correspondencia:

Mónica Servat
Av. La Paz 1003
Recoleta, Santiago, Chile
E-mail: sec_psiq@ns.hospital.uchile.cl

Aspergilosis meningovascular: Caso clínico

Meningovascular aspergillosis: Case report

Jorge Nogales-Gaete., Claudio Navarrete A., Jorge González V., David Sáez M.,
Marcelo Quijada V. y Luis Espinoza M.

Early diagnosis of an aspergillus infection of the Central Nervous System (CNS) is a great challenge, in which confirming suspicious cases is crucial, as the infection has a high mortality rate even when treated promptly. Several characteristics of the illness make it difficult to diagnose: It has a low incidence rate, affects individuals with impaired immune systems who are suffering multiple infections, has unspecific neurological clinical and imagery symptoms, and uses diagnostic tools that do not deliver immediate results. We discuss the case of a diabetic, alcoholic patient with meningovascular aspergillosis, who 8 months previously had suffered from a pulmonary fungus. The patient presented with subacute meningoencephalitis with headache, dizziness, difficulty speaking, hemiparesia, compromised consciousness, and convulsions. The individual was treated with amphotericin B, resulting in a full clinical recovery. In this paper we review some aspects of CNS aspergillus infections: pathogenic mechanisms, clinical symptoms, risk factors, main diagnostic tools, and treatment options.

Key words: *Aspergillus, aspergillosis, vasculitis, meningoencephalitis.*
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 217-225

Caso Clínico

Paciente varón de 46 años, estudios medios incompletos, comerciante ambulante. Antecedentes de: tabaquismo crónico entre los 12 y 42 años de 20 cigarrillos al día, etilismo crónico desde los 16 años, con ebriedad cada 2 semanas hasta la fecha de su ingreso y tuberculosis pulmonar en 1993 con tratamiento incompleto por 5 meses. En 1994, por reactivación, reinicia y completa el tratamiento por 7 meses. En 1997 presenta un hemo neumotórax izquierdo espontáneo.

En abril del 2002 presenta tos no productiva y disnea leve, sin otro compromiso. Se estudio ambulatoriamente: la radiografía de tórax (RX)

demostró un nódulo pulmonar apical izquierdo. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar con recuento total de células de $14 \times 10^6/100$ ml, diagnosticándose bronquitis crónica hipertrófica y supuración a nivel del lóbulo inferior derecho. El estudio con Doble Difusión en Agar (DDA) para *Aspergillus* fue positivo, de una mezcla de *Aspergillus fumigatus*, *niger* y *terreus* (agosto 2002). Debido al abandono de los controles y tratamiento, este resultado no se supo hasta el momento en que el paciente consultó por manifestaciones neurológicas en diciembre del 2002.

El 5 de Diciembre del 2002, persiste con tos seca como único síntoma respiratorio. Estando

Recibido: Marzo 2005

Aceptado: Julio 2005

Servicio de Neurología, Hospital Barros Luco y Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

en actividad y sobrio, presenta cuadro de instalación brusca, caracterizado por vértigo objetivo, inestabilidad de la marcha, dificultad en la emisión de la palabra a la manera de bloqueo articulatorio, con conservación de la comprensión. Se asocian disminución de las fuerzas de la extremidad inferior izquierda, cefalea opresiva, holocranea, intensidad 5/10. A la hora de evolución presenta recuperación del lenguaje.

Consultó en el Servicio de Urgencia del Hospital Barros Luco a 6 horas de evolución. Al examen físico de ingreso se objetiva hipertenso (170/100), con pulso regular de 90 por minuto, afebril (36,5° C), bien perfundido e hidratado, sin hallazgos al examen general, incluyendo cardiopulmonar. Al examen neurológico: vigil, parcialmente desorientado en tiempo y espacio, disartria leve, lenguaje sin alteraciones, sin alteraciones en pares craneales, hemiparesia faciobraquiocrural izquierda proporcionada, que vence gravedad con dificultad, reflejos osteotendíneos disminuidos a izquierda, reflejo plantar extensor ipsilateral, preservación de sensibilidad superficial y profunda y dismetría izquierda. No se encontraron signos meningorradiculares. La tomografía computada (TC) cerebral sin medio de contraste fue normal. A las 10 horas de evolución presentó una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada única, que responde al uso de midazolam intramuscular dentro de los siguientes 3 minutos de iniciada. Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) con recuento celular de 0, glucorraquia de 1,37 mg/dl (con glicemia simultánea de 236 mg/dl) y proteinorraquia de 0,67gr/lt, con aspecto ligeramente hemorrágico y glóbulos rojos frescos al frotis. El hemograma de ingreso fue normal. La hiperglicemia no era de ayunas; posteriormente se definió una diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada previamente.

Al día siguiente ingresa al Servicio de Neurología, sin cambios en el examen neurológico. El día 7 presenta expectoración hemoptoica de alrededor de 50 cc, sin compromiso respiratorio salvo leves crepitaciones en el lóbulo inferior izquierdo. RX de tórax mostró un nódulo apical izquierdo.

El día 8 se encuentra estable neurológicamente, se realiza TC cerebral sin contraste, el que demuestra lesión hipodensa, cortical parietal paramediana derecha pequeña, sin efecto de masa, compatible con una lesión isquémica en curso.

El día 9 persiste vigil, pero con menor atención e impersistencia a las órdenes. Se objetiva un fondo de ojo con exudados céreos y hemorragias retineanas leves perivasculares difusas y hemianopsia homónima derecha. La activación facial es simétrica, existe paresia braquial derecha, de predominio distal, que vence gravedad, paresia crural izquierda, que no vence gravedad, con reflejo plantar extensor bilateral. Hemihipoalgesia derecha a línea media, con reflejo corneal derecho disminuido, dismetría e hipotonía derecha, ataxia de tronco y signos meníngeos positivos: rigidez de nuca, Kernig y Brudzinki cefálico.

En resumen: en un paciente parcialmente inmunodeprimido por diabetes mellitus y alcoholismo, ocurre un cuadro agudo de compromiso de SNC, que asocia compromiso meningoencefálico difuso y alteración focal con características isquémicas. Considerando la asociación de hemoptisis y la existencia de una lesión pulmonar nodular con el antecedente de TBC, se plantea una meningovascularitis por TBC o *Aspergillus*.

Una nuevo LCR obtenido por punción lumbar el día 9, muestra LCR de aspecto turbio hemorrágico, 1,63 gr/lt de proteínas, 1,13 mg/dl de glucosa, un recuento de células de 2 y abundantes glóbulos rojos frescos; con VDRL de LCR negativo; además de estudio sanguíneo general normal y estudio sanguíneo de vasculitis normal. El estudio de mesenquimopatías (C3 y C4, AAN, FR, ENA-Screening, ANCA, Anticuerpos Anticardiolipinas), VDRL y VIH-SIDA fue negativo.

La evaluación cardiológica clínica, electrocardiograma, ecocardiografía transtorácica y eco doppler de vasos cervicales fueron normales descartando focos embolígenos. Las baciloscopías de expectoración fueron negativas. El cultivo de Koch en expectoración y LCR, a los 60 días fue negativo y la adenosin deaminasa (ADA) en LCR fue 3,7 U/L.

El día 11 presenta nueva crisis convulsiva tónico clónica generalizada tratada con midazolam IM. LCR, obtenido por punción cisternal, es de aspecto límpido e incoloro, 1,06 gr/lt de proteínas, 1,34 mg/dl de glucosa y 0 células. Clínicamente se mantenía estable respecto del día 9.

El día 12 se objetiva menor alerta y desorientación temporo espacial, sin modificación del compromiso neurológico focal. El estudio de imagen por resonancia magnética cerebral (IRM)

mostró la presencia de infarto cortical parietal derecho alto y otro pequeño en sustancia blanca parietal izquierda (Figura 1), asociado a engrosamiento de las meninges supratentoriales (Figura 2). La angiografía por IRM evidenció signos de vasculitis sectorial del segmento M2-M3 (arrosariamiento) de la arteria cerebral media derecha y de la arteria cerebral posterior derecha (Figura 3).

La TC de tórax define al nódulo pulmonar en

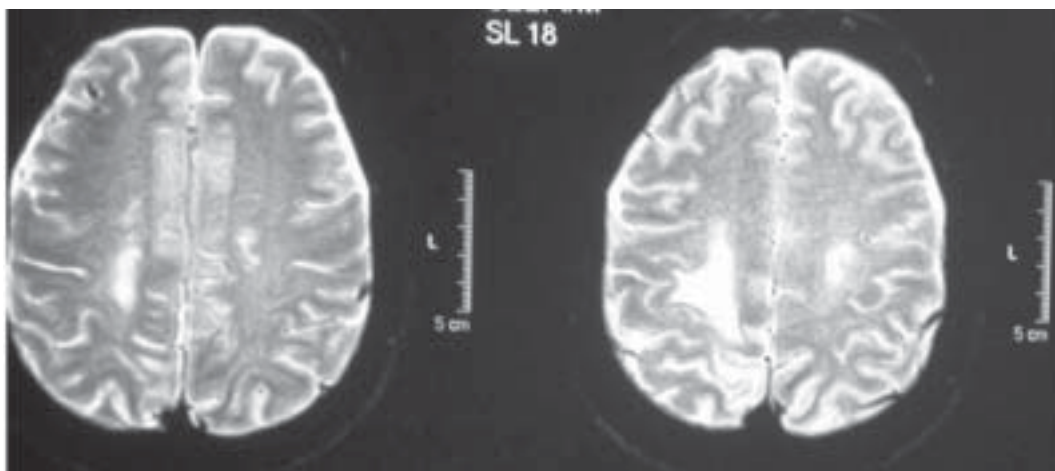


Figura 1. IRM T2. Signos de lesión isquémica, cortico subcorticales, fronto-parietales bilateral mayor a derecha.

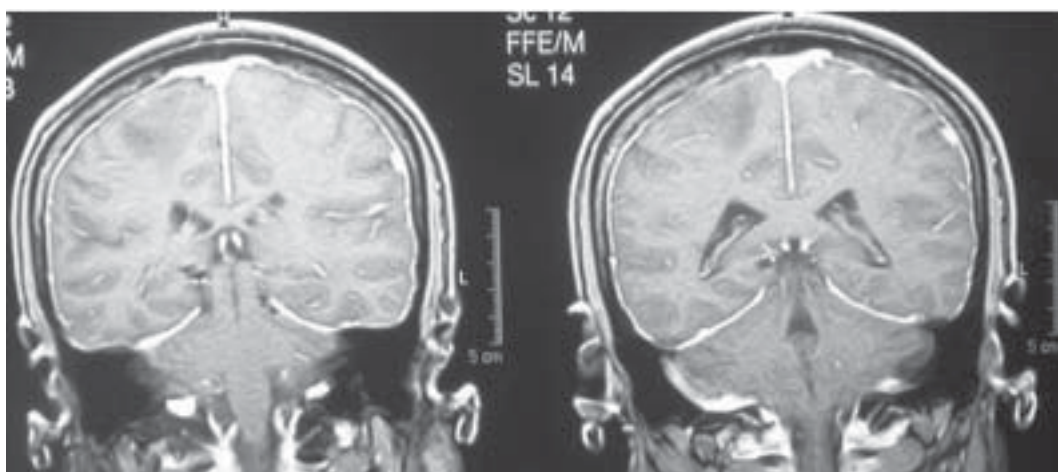


Figura 2. IRM T1. Meningitis por aspergillus, cortes coronales muestran el engrosamiento meningeo.



Figura 3. Angiografía por IRM, muestra asimetría por pobreza vascular distal en sistema silviano derecho, sugerente de trombosis parcial de los segmentos proximales de los vasos a nivel de M3. Asimetría en circulación de arteria cerebral posterior derecha. Disminución del calibre de cerebral media y posterior de vasos a derecha, con zonas de cuentas de rosario

ápex izquierdo como compatible con aspergilloma, luego de lo cual se realiza broncoscopia con aspirado bronquial y nuevo DDA para *Aspergillus*, que confirma la presencia de 3 cepas de *Aspergillus (fumigatus, niger y terreus)*. Hasta ese entonces el paciente, familia y los médicos tratantes, desconocían el diagnóstico de aspergilosis pulmonar ya que la ficha clínica donde constaba el resultado del examen anterior estaba extraviada. Se considera entonces su cuadro neurológico como una meningovasculitis por *Aspergillus*.

El día 13 amanece febril (38,6° C), en sopor superficial, y adopta actitud de mirada preferente a derecha. La hemiparesia facio braquio crural izquierda aumenta casi a nivel de plejía, con plantar extensor ipsilateral y corneal negativo izquierdo; asociado a lo descrito presenta compromiso respiratorio, con polipnea, estertores difusos y crépitos bibasales pulmonares. Se traslada a UTI para su tratamiento con Anfotericina B IV, y tratamiento de bronconeumonía con ceftriaxona y metronidazol IV, que se evidenció clínicamente ese mismo día.

Con el tratamiento antibiótico y oxígeno-terapia, mejora su nivel de conciencia rápidamente. Se inicia Anfotericina B 50 mg EV diarios, lo que se mantendría hasta completar 850 mg totales, asociándose desde el día 16 prednisona en dosis diarias de 1 mg/k oral.

Durante los días 13 al 15 se mantiene en sopor superficial, con confusión agitada, lográndose una estabilización desde el punto de vista respiratorio-infeccioso y sin nuevas manifestaciones focales neurológicas. El día 16 sin agitación, pero aún confuso, se constata disminución del déficit motor izquierdo, activando levemente sin vencer gravedad.

El día 18 existe mejoría parcial de atención, aunque desorientado temporalmente, obedece órdenes complejas y hay signología meníngea leve. El día 19: paresia de predominio faciobraquial izquierda, con examen cerebeloso normal y sin signos meníngeos. El día 20, la paresia es menor con activación de un 50% (vence gravedad).

El día 30 está consciente y orientado con leve paresia braquial izquierda y con fondo de ojo de aspecto normal. El día 2 de Enero del 2003, habiendo completado 850 mg con Anfotericina B, paresia de un 50% de activación braquial izquierda, manteniendo el uso de prednisona a 1 mg/k/día e iniciando el uso de Itraconazol oral 400 mg/día más el descenso progresivo de prednisona.

El día 17 de Febrero es dado de alta con paresia braquial izquierda con un 75% de activación (vence gravedad y resistencia, con fatigabilidad), con indicación de mantener Itraconazol 100 mg diarios y suspendiendo la prednisona; se le indica mantener el tratamiento antihipertensivo y antidiabético con controles en neurología, broncopulmonar, medicina interna y psiquiatría para manejo del alcoholismo.

Los controles posteriores a los 15, 30 y 60 días mostraron estabilidad en su examen neurológico con sólo una mínima paresia braquio crural izquierda, manteniendo una tos seca intermitente y leve, sin acudir a controles en broncopulmonar. Luego de los 60 días abandono todos sus controles.

Discusión

Las vasculitis del sistema nervioso central (SNC) son entidades de difícil diagnóstico, tanto por su expresión clínica, como por la amplia variedad de etiologías que las provocan (tabla 1)⁽¹⁻³⁾. Dentro de estas, una causa rara es la vasculitis provocada por hongos del género *Aspergillus*⁽⁴⁾.

Aspergillus spp no sólo afecta a inmunocomprometidos, donde es la segunda micosis en frecuencia⁽⁵⁾, sino que ocasionalmente causa enfermedad en humanos sanos⁽⁶⁾.

Tabla 1. Vasculitis que afectan el SNC

1. Infecciosas
a) Bacterianas: meningitis bacteriana, TBC, espiroquetas (<i>T. Pallidum</i> , <i>B. Burgdorferi</i>), rickettsias
b) Hongos: <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucor</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> , etc
c) Virus: VIH, VHZ, VHS, CMV
2. Secundaria a vasculitis primarias sistémicas
a) Arteritis temporal
b) Arteritis de Takayasu
c) Panarteritis nodosa
d) Enfermedad de Churg-Strauss
e) Arteritis de Kawasaki
f) Enfermedad de Burger
3. Secundaria a enfermedades reumatológicas
a) Lupus eritematoso sistémico
b) Artritis reumatoidea
c) Síndrome de Sjögren
d) Esclerosis Sistémica Progresiva
e) Enfermedad mixta del tejido conectivo
f) Sarcoidosis
g) Enfermedad de Behcet
4. Paraneoplásicas
a) Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
b) Leucemia de células de Hairy
c) Histiocitosis maligna
5. Asociadas a drogas
a) Anfetaminas
b) Cocaína
c) Simpáticomiméticos
6. Vasculitis idiopática primaria del SNC

El desarrollo de una infección por *Aspergillus spp* depende de la virulencia del hongo, el tipo y cantidad de la exposición y principalmente del estado inmunológico del paciente, asociándose a alteraciones de la inmunidad celular mediada por macrófagos y linfocitos T^(4,7). Ingresa al organismo por inhalación, pasando a la circulación sistémica a través del pulmón y los senos paranasales. Vías menos frecuentes de ingreso son piel y tracto gastrointestinal⁽⁸⁾. Sus mecanismos patogénicos son:

- Diseminación hematológica, principalmente desde pulmón⁽⁴⁾.
- Continuidad con estructuras vecinas, que ocurre en sinusitis aspergilóticas crónicas⁽¹⁾.
- Por implante directo, es el caso de los pacientes sometidos a neurocirugías^(4,9).

El periodo de incubación es extremadamente variable, desde 2 días a 3 meses⁽⁷⁾.

La aspergilosis cerebral puede verse en un 20% de las formas invasivas⁽¹⁰⁾. Esta condición se observa en el 10-30% de las aspergilosis pulmonares invasivas y el compromiso multisistémico incluye sistema gastrointestinal, sistema esquelético, SNC, riñones, hígado, piel, cavidades paranasales, tiroides, bazo, corazón aorta, testículos y suprarrenales⁽⁸⁾. En la sospecha de aspergilosis invasiva (AI), la clave es la identificación de factores de riesgo^(2,11) (tabla 2).

Las lesiones encefálicas se caracterizan patológicamente por un proceso necrótico de inflamación, infarto y hemorragia. Las hifas invaden los vasos sanguíneos, siendo las lesiones vasculíticas la principal forma de compromiso. Nuestro paciente presentó claramente compromiso meníngeo-vascular, sin embargo, los cambios granulomatosos o inflamación meníngea importante no son usuales. Las lesiones múltiples están presentes en 50-75% de los casos⁽¹²⁾.

Los síntomas y signos de aspergilosis del SNC pueden ocurrir concomitantemente a la enfermedad pulmonar o luego de días o semanas⁽¹²⁾. En este caso, la clínica pulmonar inicial antecedió en meses a las manifestaciones neurológicas, lo

Tabla 2. Factores de Riesgo para Aspergilosis Invasiva

1. Receptores alogénicos de médula ósea con neutropenia prolongada o tratamiento corticoideal.
2. Receptores de órgano sólido o médula ósea autóloga con neutropenia mayor a 2 semanas.
3. Leucemia aguda o linfoma en tratamiento con quimioterapia.
4. Anemia aplásica o neutropenia no inducida farmacológicamente.
5. Pacientes con aspergilosis previamente sometidos a quimioterapia o trasplante de médula ósea
6. Pacientes con enfermedad granulomatosa o SIDA avanzado.
7. Inmunodepresión por diabetes mellitus y alcoholismo.

cual nos permite concluir que el deterioro agudo de la función inmune juega un rol esencial en la aparición de compromiso encefálico, en pacientes con aspergilosis pulmonar, no portadores de una neoplasia hematológica. En nuestro paciente el alcoholismo probablemente determinaba un nivel de inmunodepresión por sobre el nivel crítico para la diseminación, el cual aumentó con la expresión clínica de una diabetes mellitus.

La mayoría de los enfermos presentan letargia u obnubilación en el curso de la infección y hasta el 75% desarrolla signos neurológicos focales agudos⁽¹²⁾, lo cual es concordante con el caso descrito. Si bien nuestro paciente tuvo manifestaciones convulsivas generalizadas, estas no son frecuentes, describiéndose en la literatura una incidencia de convulsiones focales hasta en un 10%. Cefalea, signos meníngeos y papiledema son manifestaciones poco comunes⁽¹²⁾ de infección aspergilosis en el SNC.

El compromiso vascular resulta de diseminación hematogena. Las hifas ocluyen los vasos intracraneales de tamaño grande o mediano, pro-

vocando trombosis e infarto secundario, el que habitualmente es hemorrágico. Así el infarto estéril es convertido en un infarto séptico, pudiendo formarse un absceso⁽¹³⁾. La vasculopatía por infartos sépticos tiene una distribución anatómica diferente a los infartos tromboembólicos, a la cerebritis primaria o a los abscesos bacterianos. Característicamente involucra los ganglios basales y el tálamo, indicando compromiso de arterias perforantes, las cuales son afectadas por su pequeño diámetro. También pueden afectarse el cuerpo caloso, el neoestriado o el tronco cerebral. Una característica fisiopatológica diferencial con los infartos tromboembólicos es el compromiso de las arterias lenticuloestriadas y tálamo-perforantes sin los correspondientes infartos distales en el territorio de la cerebral media o posterior⁽¹⁴⁾. En este caso la distribución orienta más a mecanismo vasculítico por extensión de compromiso meníngeo.

Las meningitis por *Aspergillus* suelen ser por extensión desde senos paranasales, cirugía transesfenoidal o por complicación de antibioterapia intratecal. Es de aparición inusual y los casos reportados corresponden a usuarios de drogas endovenosas ilícitas, neutropénicos, diabéticos, tuberculosos y pacientes en corticoterapia prolongada⁽¹⁾. Su curso es subagudo y se manifiesta por cefalea intensa y alteración de conciencia predominantemente⁽¹²⁾. En nuestro caso el mecanismo fue diseminación hematogena y los factores de inmunodepresión identificados son diabetes y alcoholismo.

Cuando el mecanismo de vasculitis es la infiltración de la pared vascular por hifas de *Aspergillus*, puede ocurrir la formación de aneurismas micóticos con el riesgo adicional de una hemorragia subaracnoidea habitualmente fatal⁽¹²⁾.

El diagnóstico de la aspergilosis del SNC es difícil, los síntomas no son específicos; dado que en general ocurre en inmunocomprometidos, la fiebre no es un elemento constante, y de presentarse puede corresponder a infecciones asociadas, como neumonía en el caso expuesto. El compromiso pulmonar puede ser asintomático, los exámenes serológicos determinantes de anticuerpos

son poco concluyentes y el LCR puede ser normal o minimamente anormal⁽¹⁴⁾. Las imágenes en TC e IRM no son específicas de esta etiología, dependiendo las características imagenológicas no sólo del patógeno, sino que además del estado inmunitario del huésped⁽¹⁴⁾; la angiografía sólo alcanza un rendimiento del 50% para demostrar vasculitis⁽²⁾, pero como fue mencionado, aún así las posibilidades etiológicas son diversas⁽³⁾, por esto la sospecha clínica es imprescindible. En el caso presentado fue fundamental conocer el dato de aspergilosis pulmonar, que se desconocía al ingreso. Esto permitió, pese a lo inespecífico de la clínica y la presencia de una infección concomitante que explicaba la fiebre, el planteamiento diagnóstico correcto y la intervención terapéutica oportuna, que fue decisiva en el éxito terapéutico.

Estudio etiológico de Aspergilosis invasiva

La forma de estudio de AI incluye el cultivo de material obtenido por biopsia o aspirado desde lugares estériles y lavado bronquioalveolar, demora 4 ó 5 días en desarrollarse y sólo se cataloga de negativo luego de 4 semanas. En individuos inmunocomprometidos no siempre refleja enfermedad invasiva, debido a la frecuente colonización que ocurre en ellos; puede existir falsos positivos por contaminación ambiental⁽¹⁵⁾. Otros métodos incluyen la detección de antígeno galactomanana por látex o ELISA, técnica de utilidad por su sensibilidad y especificidad altas y que se puede realizar en LCR^(16,17), la microscopía directa y la detección de DNA por PCR; está última de especificidad baja al menos en estudio pulmonar. El método de DDA, utilizado para diagnóstico en nuestro paciente, determina la presencia de inmunoglobulinas por inmunoprecipitación, dada por reacción antígeno-anticuerpo⁽¹⁸⁾.

Tratamiento en Aspergilosis invasiva

No existe consenso en la terapia farmacológica ideal para AI; existe abundante literatura sobre terapia combinada con 2 ó 3 antifúngicos en forma simultánea, sin que muestren convincentemente que es más beneficiosa que la Anfotericina

B sola, mostrándose incluso antagonismo entre la acción de los fármacos⁽¹⁹⁾. Sobre la terapia secuencial existen múltiples esquemas, existiendo la mayor experiencia con Anfotericina B seguida de Itraconazol. Anfotericina B es usada en el periodo agudo de la enfermedad con una dosis total tope, continuando luego con Itraconazol como terapia de mantención⁽¹⁹⁾. Este esquema corresponde al usado en nuestro paciente y si bien la duración óptima de la terapia es desconocida, debiera basarse en el mejoramiento de la función inmune del huésped y la extensión de la invasión fúngica al momento del diagnóstico; es recomendable continuar la terapia inicial hasta tener parámetros microbiológicos e imagenológicos estables y luego mantener la terapia oral al menos hasta la resolución imagenológica completa y el restablecimiento de la función inmune⁽⁷⁾.

La cirugía en aspergilosis cerebral es excepcional, dado que las condiciones de base de los pacientes pueden limitarla. En lesiones a la forma de abscesos micóticos únicos y bien encapsulados la cirugía ha colaborado permitiendo remover el tejido no viable, drenando el contenido de abscesos, tras lo cual se ha continuado con farmacoterapia local y sistémica^(1,13).

Conclusión

El compromiso meningovascular por *Aspergillus* es infrecuente y su diagnóstico complejo. La aspergilosis cerebral debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo, especialmente si existe el antecedente de compromiso pulmonar, que presenten alteración de conciencia y/o signos focales neurológicos, con o sin fiebre. El diagnóstico definitivo no debe postergar un tratamiento, que ante una fundada sospecha debe ser instaurado. Dado que las imágenes en TC e IRM no son específicas, su valor reside en descartar otras patologías y objetivar la topografía y extensión del compromiso encefálico. El cultivo, si bien permite aislar el germen, es tardío; la determinación de GM en LCR es un aporte pero es una técnica poco disponible en la mayoría de los

centros. Aún así, pese a los avances en diagnóstico y manejo la mortalidad todavía supera el 90%. En el caso expuesto excepcionalmente se logró

una muy buena respuesta con el uso de Anfotericina –B y el paciente quedó sin secuelas, retomando su actividad laboral.

Resumen

El diagnóstico precoz de la infección por Aspergillus del Sistema Nervioso Central (SNC) es un gran desafío, donde la sospecha clínica fundamentada es clave por la alta letalidad de la entidad aún con tratamiento oportuno. La importante dificultad diagnóstica es favorecida por algunas características de la entidad: baja incidencia, compromiso de individuos inmunocomprometidos que presentan múltiples infecciones, manifestaciones neurológicas clínicas e imagenológicas inespecíficas y métodos diagnósticos etiológicos de resultados tardíos. Presentamos el caso de un paciente diabético y alcohólico, con aspergilosis meningovascular precedida en 8 meses por un foco fúngico pulmonar. La presentación clínica fue a la manera de una meningoencefalitis subaguda con: cefalea, vértigo, compromiso de lenguaje, hemiparesia, alteración de conciencia y crisis convulsiva. Se trató con Anfotericina B con recuperación clínica completa. En este artículo revisamos algunos aspectos del compromiso por Aspergillus del SNC: mecanismos patogénicos, formas clínicas, factores de riesgo, principales métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento.

Palabras clave: *Aspergillus, Aspergilosis, vasculitis, meningoencefalitis, sistema nervioso central.*

Referencias

1. Stevens D, Kan V, Judson M, Morrison V, Dummer S, Denning D, Bennett J, Walsh T, Patterson T, Pankey G. Practice Guidelines for Diseases caused by Aspergillus. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 696-709
2. Roberts M, Carmichael A, Martin P. Cerebral Vasculitis Caused by Aspergillus Species in an Immunocompetent Adult. *Infection* 2004; 32: 360-363
3. Younger D. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 317-336
4. Borges M, Liebana A. Presentaciones clínicas de la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S 85-S 89
5. Roilides E, Pavlidou E, Papadopoulos F, Panteliadis C, Farmaki E, Tamiolaki M, Sotiriou J. Cerebral aspergillosis in an infant with corticosteroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 450-453
6. Denning, D. Aspergillosis Species. En: Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill-Livingstone 2000; 2674-2682
7. Marr K, Patterson T, Denning D. Aspergillosis: Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16: 875-94, vi
8. Thomas K, Owens C, Veys P, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10 year review. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 453-460.
9. Endo T, Tominaga T, Konno H, Yoshimoto T. Fatal Subarachnoid Hemorrhage, with Brainstem and Cerebellar Infarction, Caused by Aspergillus Infection after Cerebral Aneurysm Surgery: Case Report. *Neurosurgery* 2002; 50: 1147-1151
10. Colombo A, Rosas R. Successful treatment of an

- Aspergillus brain abscess with caspofungin: case report of a diabetic patient intolerant of amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 575-576
11. Pemán J. Diagnóstico de la aspergilosis invasiva. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S 90-S 92
 12. Harstein, A, Winn, R. Aspergilosis. En: Vinken, P, Bruyn, G, Klawans, H, Harris, A, eds. *Handbook of Clinical Neurology: Microbial Disease*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher 1998; 377-383
 13. Erdogan E, Beyzadeoglu M, Arpaci F, Celasun B. Cerebellar Aspergillosis: Case Report and Literature Review. *Neurosurgery* 2002; 50: 874-877
 14. Guermazi A, Gluckman E, Tabti B, Miaux Y. Invasive central nervous system Aspergillosis in bone marrow transplantation recipients: an overview. *Eur Radiol* 2003; 13: 377-388
 15. Ascioğlu S, Rex J, de Pauw B, Bennett J, Bille J, Crokaert F. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
 16. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610
 17. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, De Maria A, Paola D, Van Lint MT, Gualandi F, Truini M, Bacigalupo A. Aspergillus Galactomannan Antigen in the Cerebrospinal Fluid of Bone Marrow Transplant Recipients with Probable Cerebral Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 1496-1499
 18. Pontón J, García M, López-Medrano R. Diagnóstico basado en medios independientes del cultivo. En Pemán J, Martín-Mazuelos E, Rubio M. (Eds). *Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica*. Barcelona Ediciones Rev Iberoam Micol 2001; pp 14.1-14.21. Disponible en URL: www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo14.pdf
 19. Steinbach W, Stevens D, Denning D. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published *in vitro* and *in vivo* interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 3: S188-224

Correspondencia:
 Jorge Nogales-Gaete
 E-mail: jnogales@ctc-mundo.net

Gliomas de bajo grado: Viejas controversias, nuevas evidencias

Low grade glioma: Old controversies, new evidences

Raúl Valenzuela M.

Many aspects of the management of low-grade gliomas have been controversial. Warren Mason reviews the new evidence addressing some of them in the article "Advances in the management of low-grade gliomas, published in Can J. Neurol. Sci. 2005". This information should be specially useful for tailoring therapies to each particular situation. The presence of an oligodendroglial component and 1p and 19q deletions confers a better prognosis and better response rates to chemotherapy and radiotherapy. Delaying interventions in stable, asymptomatic patients does not seem to affect overall survival. More extensive resections are associated to longer and better quality survival. Early radiotherapy prolongs time to progression, but not overall survival as compared to delayed radiotherapy. The optimal dose is in the range between 45Gy and less than 59.4 Gy. Chemotherapy produces responses in most of these patients.

Key words: low-grade glioma; astrocytoma ; oligodendroglioma, brain tumors.

Palabras Clave: gliomas de baja malignidad, oligodendrogliomas, astrocitomas, tumores cerebrales

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 227-230

El manejo de los pacientes con gliomas de bajo grado ha sido controvertido desde hace muchos años y aún no se ha podido llegar a un deseado consenso que se fundamente en evidencia de óptima calidad. Sin embargo, nuestra comprensión del problema ha mejorado importantemente en el último tiempo gracias al aporte de estudios clínicos bien diseñados para responder algunas preguntas específicas. El trabajo que es objeto de este comentario, escrito por Warren Mason en la revista Can J Neurol Sci 2005⁽¹⁾, es una revisión actualizada del problema y de la evi-

dencia con que contamos para tomar decisiones al respecto.

Para sistematizar adecuadamente la discusión es importante partir con algunos conceptos generales. Los gliomas de bajo grado constituyen un grupo heterogéneo que incluye tumores curables quirúrgicamente como, por ejemplo, el astrocitoma pilocítico, y también tumores de lenta progresión pero habitualmente fatales como el astrocitoma fibrilar, el oligodendroglioma y el oligoastrocitoma; este trabajo se refiere fundamentalmente a estos últimos. Otro concepto im-

Recibido: Junio 2005

Aceptado: Agosto 2005

Departamento de Neurología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

portante es que toda intervención en los pacientes con estos tumores tiene al menos uno o más de estos tres objetivos: determinar certeramente un diagnóstico y pronóstico, prolongar la sobrevida, aliviar síntomas.

Los avances en neuroimágenes han facilitado enormemente el diagnóstico precoz de estos tumores y las imágenes pueden ser altamente sugerentes de un diagnóstico específico. Sin embargo, la certeza diagnóstica solamente la da una biopsia, y así no es inhabitual encontrarse con que la lesión sospechosa termina correspondiendo a otro tipo de proceso patológico como un infarto o una inflamación. La espectroscopía por Resonancia Magnética podría mejorar la exactitud del diagnóstico diferencial con patología no tumoral y tal vez pueda ayudar a predecir la agresividad de un tumor, pero la real utilidad clínica de este examen no ha sido aún adecuadamente estudiada. El autor enfatiza también en la importancia que tiene el determinar si el tumor tiene o no componente oligodendroglial versus astrocitoma puro, además destaca la importancia pronóstica de la detección de deleciones cromosómicas 1p y 19q (mejor pronóstico espontáneo y mejor respuesta a quimioterapia y a radioterapia) ; toda esta información sólo es posible de obtener con el análisis de tejido biopsico⁽²⁾.

Otro efecto importante de la revolución de las neuroimágenes ha sido un aparente cambio de la historia natural de los gliomas de bajo grado, con una tendencia a una mejoría en la sobrevida. Según se analiza en el artículo, este aumento parece deberse principalmente a que al hacerse el diagnóstico antes, entonces aumenta el lapso de tiempo entre que se diagnostica la enfermedad y que el paciente fallece. Sin embargo, es posible que también estemos detectando un subgrupo de tumores de un comportamiento mucho más indolente que el común de los gliomas de bajo grado habituales, esto puede ser especialmente cierto en el caso de hallazgos incidentales en exámenes solicitados, por ejemplo, para estudiar un TEC. El qué hacer ante tales hallazgos incidentales es un problema complejo, para esto se debe tratar de estimar individualmente los eventuales

riesgos (morbilidad y mortalidad) y beneficios (certeza diagnóstica/pronóstica, mejoría de la sobrevida y alivio de síntomas) asociados a cada intervención a considerar. Nos encontramos entonces con un amplio espectro de situaciones clínicas que vale la pena individualizar; en un extremo del espectro está el hallazgo absolutamente asintomático en un paciente que se realizó una neuroimagen por cualquier motivo no relacionado con el tumor y en el otro extremo está el paciente con síntomas de rápida progresión y efecto de masa. En la última situación habría consenso casi unánime en intervenir lo antes posible. En el caso del hallazgo asintomático las opiniones son más divididas y, si bien se puede plantear el hacer por lo menos una biopsia, otra posición igualmente válida es el observar clínica y radiológicamente y diferir las intervenciones hasta que la lesión progrese o se haga sintomática; de acuerdo con el artículo, esta posición se funda en que la evidencia actual sugiere que el diferir las terapias hasta documentar progresión no afecta adversamente la sobrevida total del paciente con glioma de bajo grado. Esta última aseveración me parece válida como generalización, pero nuevamente uno debiera adaptar cada caso a la situación individual del paciente, por ejemplo, hay situaciones en los que puede ser muy importante la pronta certeza del diagnóstico diferencial con otras lesiones, o situaciones en que la probabilidad que el tumor se comporte agresivamente es muy alta (pacientes que el artículo llama de "alto riesgo" (mayores de 40 años, con lesiones grandes, astrocíticas puras), en ambas situaciones uno se siente más inclinado hacia una intervención precoz.

El autor revisa la evidencia disponible en relación al efecto pronóstico del tipo de resección (resección extensa versus biopsia). Si bien la calidad de esa evidencia no es óptima, ésta indica una mejor sobrevida, una recurrencia más tardía y una mejor calidad de vida cuando la resección es lo más completa posible^(3,4).

Otra controversia que se ha ido clarificando es el rol de la radioterapia y el momento y la dosis óptimas para hacerla. El artículo revisa recientes

estudios que muestran que la sobrevida total es similar en aquellos pacientes sometidos a radioterapia inicial si se los compara con pacientes en quienes se ha diferido la radioterapia hasta demostrar progresión, sin embargo, la radioterapia retrasa la aparición de dicha progresión⁽⁵⁾. En vista de este dato, se podría justificar el no dar radioterapia hasta que el tumor progrese, dado que aunque la recurrencia/progresión va a ser más precoz, la sobrevida total va a ser similar; la ventaja de esta aproximación sería el evitar morbilidad secundaria a efectos indeseados de la radioterapia, principalmente efectos neurocognitivos. Si bien se ha demostrado la importancia en estos pacientes de tales efectos en el mediano plazo (más de un año), dichos estudios se han hecho en pacientes tratados con técnica holocraneana, estudios más recientes con técnica actual (irradiación de la lesión más un margen de 2 cm) no han encontrado efectos neurocognitivos de significación clínica en plazos de 2 a 4 años de seguimiento⁽⁶⁾. Otra manera de interpretar estos mismos resultados podría justificar la radioterapia precoz, porque si bien la sobrevida total va a ser la misma, se va a poder retrasar la recurrencia; el retrasar la recurrencia podría ser un objetivo deseable si el hecho que el tumor recurra afecta a la calidad de vida post-recurrencia, desgraciadamente este punto no está claro ya que el estudio no analizó esta variable. Otro punto pendiente a clarificar es determinar si existen subgrupos en los que el beneficio de una radioterapia precoz sería mayor no sólo en cuanto a retrasar la recurrencia sino también en cuanto a aumentar la sobrevida total (pacientes de "alto riesgo").

También se revisa la evidencia disponible respecto a la dosis óptima, la cual no está definitivamente determinada pero sí se ha podido establecer que la sobrevida con 59.4 Gy en 33 fracciones no es mejor que con 45 Gy en 25 fracciones, en cambio la calidad de vida es inferior con la dosis más alta⁽⁶⁾. Otro estudio demostró que una dosis de 64.8 Gy en 36 fracciones no es mejor

que 50.4 en 28 fracciones⁽⁸⁾. Por lo tanto, la dosis óptima pareciera estar en el rango de 45Gy o más pero menos que 59.4 Gy., probablemente entre los 50 y los 55 Gy.

El artículo termina revisando el rol de la quimioterapia. Es claro que la quimioterapia produce estabilización o mejoría clínica y radiológica en la mayoría de los oligodendrogliomas y no solamente en los anaplásticos, varias series han mostrado este mismo beneficio en oligodendrogliomas de bajo grado. Esto es especialmente válido cuando los tumores tienen deleciones 1p y 19q. En tumores astrocíticos, los datos son menos claros, la mayoría de los estudios son pediátricos e incluyen astrocitomas pilocíticos agresivos, lo que confunde su interpretación. Sin embargo, se revisa un trabajo en que se trató con Temozolomida a 46 pacientes con gliomas de bajo grado en progresión (16 de ellos con astrocitoma puro), la tasa de respuestas parciales o completas fue de un 61% (69 % para astrocitomas) y la duración de estas respuestas fue de 22 meses⁽⁹⁾. En vista de los resultados promisorios de la quimioterapia, se está planificando un estudio en que se randomizará a los pacientes con gliomas de bajo grado sintomáticos o en progresión para recibir radioterapia o temozolomida.

Si la quimioterapia resulta ser una buena alternativa terapéutica, esto tendría especial importancia para los pacientes pediátricos, dado que al menos permitiría diferir la radioterapia para una edad mayor en que es mejor tolerada (la neurotoxicidad de la radioterapia es claramente más alta en los menores de 5 años y especialmente en los menores de 3 años).

En conclusión, si bien hay aún varias interrogantes por resolver, hemos avanzado en el conocimiento de varios aspectos relacionados con estos tumores, lo cual nos permite tomar mejores decisiones terapéuticas, siempre tomando en cuenta que estamos ante un grupo bastante heterogéneo de situaciones clínicas y, entonces, se debe individualizar cada conducta a cada situación particular.

Referencias

- 1.- Mason WP. Progress in clinical neurosciences: Advances in the management of low-grade gliomas. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 18-26
- 2.- Buckner J, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 251-255
- 3.- Berger M, Deliganis A, Dobbins J, Keles G. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 199; 74: 1784-1791
- 4.- Karim A, Matt B, Hatlevoli R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-556
- 5.- Karim A, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer study 22845 with the Medical Research Council study BR04: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 316-324.
- 6.- Vigliani M-C, Sichez N, Poisson M, Delatre J-y. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults. 4 years results. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 527-533.
- 7.- Pignatti F, Van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076-2084.
- 8.- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Group/ Radiation Therapy Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-2276.
- 9.- Quinn J, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-651.

Correspondencia:

Raúl Valenzuela M.

Departamento de Neurología

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

Marcoleta 367

Santiago, Chile

E-mail: rvalen@med.puc.cl

Consideraciones sobre las complicaciones motoras y neurotoxicidad de la levodopa en la enfermedad de Parkinson

Motor complications and neurotoxicity associated with levodopa use in Parkinson disease

Pablo Venegas F.

Since levodopa was introduced for the management of Parkinson disease, it became the gold – standard treatment. Alternative drugs like dopamine agonist have opened an intense debate about benefits, risks and potential neurotoxicity of levodopa. This review update the evidence of neurotoxicity and motor complications associated with levodopa use.

Key words: Levodopa, neurotoxicity, motor complications.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 231-235

Introducción

En las décadas de los años 50 y 60 Gugenhain, Birkmayer y Hornykiewicz siguiendo la línea de trabajo que buscaba un nuevo fármaco para el manejo de la hipertensión arterial descubren uno que revolucionaría el manejo de la enfermedad de Parkinson (EP)⁽¹⁾. Este fármaco, la Levo-Dopa, ha sido desde su introducción en el mercado en la década del 70 la primera elección en el manejo de la EP. Sin embargo, su uso masivo y en ocasiones descuidado provocó graves complicaciones, el llamado Síndrome a largo plazo por Levo-Dopa, que consiste en manifestaciones

psiquiátricas y motoras las que en ocasiones genera mayor discapacidad que la que la propia EP provoca^(2,3). Estos efectos colaterales hicieron de la Levo-Dopa una alternativa de segunda línea en el manejo de la EP, privilegiándose el uso de agonistas dopaminérgicos como primera línea de tratamiento^(4,5). Esta conducta, fue reforzada por hallazgos en algunos estudios *in vitro*, que sugerían que Levo-Dopa podría ser neurotóxica⁽⁶⁻⁸⁾. El descrédito en que cayó fue tal, que su uso se restringió a casos severos o en cuadros avanzados. Esta conducta, con algún grado de variación, se ha mantenido hasta la actualidad entre médicos no habituados con el manejo de EP. Los

Recibido: Enero 2005

Aceptado: Junio 2005

Departamento de Neurología y Neurocirugía Norte. Hospital Clínico Universidad de Chile y Liga Chilena contra el Parkinson. GDT Trastornos del Movimiento, SONEPSYN.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

puntos respecto a uso de Levo-Dopa son por tanto dos: Las complicaciones con el uso crónico de Levo-Dopa y la posible neurotoxicidad de este fármaco.

Complicaciones motoras y Levo-Dopa

Respecto a las complicaciones motoras hoy se sabe a partir de estudios *in vitro*, en animales de experimentación y de la práctica clínica que éstas dependen de la estimulación dopaminérgica pulsátil sobre el estriado^(9,10). El tono dopaminérgico sobre el estriado en condiciones normales es continuo, con mínimas variaciones al realizar actos motores^(11,12). Esta condición, se pierde en EP, sobretudo en estadios avanzados de la enfermedad. La suplementación exógena de Dopamina en forma de pulsos induce la promoción de ciertos genes en las neuronas estriatales, que se manifiestan por un mecanismo no del todo conocido, en disquinesias⁽¹³⁾. La estimulación dopaminérgica pulsátil ocurre, de manera más intensa con fármacos de vida media corta, como lo es la Apomorfina o la Levo-Dopa. Fármacos con acción dopaminérgica prolongada como lo son la mayoría de los agonistas dopaminérgicos, inducen menos disquinesias o lo hacen a un tiempo de uso mucho más prolongado. Por lo tanto la aparición de disquinesias no depende del uso de Levo-Dopa en si mismo, sino del estímulo pulsátil que con ella se realiza en el estriado. Este fenómeno ocurre mucho más frecuentemente en EP, siendo mucho menos frecuente en pacientes que padecen otra enfermedad y que utilizan Levo-Dopa de manera crónica, como es el caso de Distrofia sensible a Levo-Dopa o en el Síndrome de Piernas Inquietas. Las Disquinesias ocurren de manera mucho más notable en Enfermedad de Parkinson, porque en personas que tienen un número mínimo de neuronas en la sustancia nigra, como ocurre en las situaciones clínicas antes mencionadas e incluso en pacientes con fases iniciales de Enfermedad de Parkinson, estas neuronas capturan la Levo-Dopa la metabolizan a Dopamina y la liberan de manera continua, evitando un estímulo pulsátil sobre el estriado. En la medida que la EP progresa el efecto amortiguador que

las neuronas supervivientes poseen se pierde, produciéndose estimulación pulsátil y por tanto Disquinesias.

Por lo tanto, para evitar o retardar la aparición de Disquinesias se requiere que el estímulo sea lo más continuo posible. En el caso de Levo-Dopa esto se logra al fraccionarla la mayor cantidad de veces posible o prolongando su vida media al inhibir enzimas que la degradan. Así se ha demostrado que Levo-Dopa asociada a Entacapone, un inhibidor de Catecol Orto Metil Transferasa, enzima que degrada Levo-Dopa, retarda la aparición de disquinesias en el modelo experimental MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)⁽¹⁴⁾. Una vez aparecida, la disquinesia se debe manejar con agonistas dopaminérgicos, que poseen una vida media más larga, fraccionando las dosis de Levo-Dopa o agregando fármacos que prolonguen su vida media, como se mencionó antes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Cabe destacar que en nuestro medio ha sido de gran utilidad la utilización de soluciones de Levo-Dopa, esto se logra disolviendo el fármaco en agua o bebidas, y administrando esta solución de manera continua, habitualmente cada una hora vía oral.

Neurotoxicidad y Levo-Dopa

Respecto a neurotoxicidad se han realizado estudios *in vitro*, en modelos animales de Levo-Dopa y en estudios clínicos de pacientes portadores de Enfermedad de Parkinson. Los hallazgos *in vitro* son contradictorios, al administrar Levo-Dopa a un cultivo neuronal, estas neuronas mueren bajo ciertas circunstancias, sin embargo, bajo otras, como lo es con medios enriquecidos con ciertos aminoácidos u otras sustancias, Levo-Dopa no solo no fue tóxica, sino que además demostró tener propiedades neuroprotectoras⁽¹⁸⁾. Por otra parte, cabe mencionar que las concentraciones que inicialmente fueron tóxicas son muy altas, imposibles de alcanzar en condiciones clínicas, en donde se sabe que un porcentaje muy bajo de la dosis administrada vía oral, llega finalmente al cerebro⁽¹⁹⁾.

En modelos animales, primates tratados con la toxina MPTP o ratas tratadas con 6-OHDA

(Hidroxidopamina), no se demostró, según el análisis con imágenes funcionales o con estudios patológicos, que Levo-Dopa fuera tóxica⁽²⁰⁾. Los estudios funcionales, con técnicas PET o SPECT, con marcadores del transportador de Dopamina DAT (marcador presináptico) o de receptores dopaminérgicos (marcador postsináptico), no han sido concluyentes respecto a la pérdida de neuronas de la sustancia nigra que Levo-Dopa eventualmente induciría. En el año 2002, se publicó el primer artículo que utilizando marcador de DAT analizó el efecto sobre neuronas dopaminérgicas de Levo-Dopa y Pramipexole⁽²¹⁾. Este estudio demostró que la caída de DAT y por ende de las neuronas dopaminérgicas fue menor con Pramipexole, respecto a Levo-Dopa. Este hallazgo que puede servir de argumento para demostrar la toxicidad de Levo-Dopa, demuestra en realidad no que Levo-Dopa es tóxica, sino que Pramipexole es neuroprotector. Este último punto ha sido confirmado con hallazgos morfológicos en modelos animales, donde Pramipexole tendría algún efecto neuroprotector, retardando la caída de la población de neuronas dopaminérgicas⁽²²⁾. Además, en cuanto a estudios con imágenes funcionales, se puede cuestionar en cuanto a si los marcadores utilizados son representativos de la población neuronal⁽²³⁾. El marcador del transportador de dopamina DAT, puede sufrir modificaciones no tan solo pérdida de neuronas, sino por cambios funcionales inducidos por estímulo dopaminérgico pulsátil.

Los estudios clínicos no han demostrado que Levo-Dopa sea neurotóxica. El estudio ELLDOPA comparó clínicamente el efecto que Levo-Dopa tiene sobre el curso de la enfermedad, comparándola con Pramipexole⁽²⁴⁾. Al cabo de 40 semanas de uso se suspendió Levo-Dopa y Pramipexole

y 2 semanas después se evaluó el grado de discapacidad que la enfermedad producía. El grupo que utilizó Levo-Dopa tuvo menor incapacidad respecto a placebo y a Pramipexole y este efecto fue dependiente de dosis. De esto se puede inferir que Levo-Dopa sería neuroprotectora, sin embargo, existe la duda acerca de si el efecto observado fue sintomático residual de Levo-Dopa. Llama la atención el poco tiempo de lavado utilizado entre la suspensión de la terapia y la evaluación de discapacidad realizada. Un tiempo mayor habría zanjado el problema del eventual efecto sintomático que se observó en los grupos que recibieron Levo-Dopa. Paralelamente se analizó con imágenes funcionales el efecto de Levo-Dopa, Pramipexole y placebo sobre la población de neuronas de la sustancia nigra. Los hallazgos en este sentido corroboran los anteriores con esta técnica, en el sentido de que Pramipexole tendría un efecto neuroprotector, surgiendo una vez más la duda acerca de la validez que los estudios con imágenes funcionales tienen para inferir la población de neuronas de la sustancia nigra.

En suma Levo-Dopa desde su descubrimiento ha sido y es la terapia más efectiva en el alivio sintomático de la EP.

No hay evidencia que Levo-Dopa sea neurotóxica basándose en estudios *in vitro*, en modelos animales de EP ni estudios clínicos.

Las disquinesias son inducidas por la estimulación dopaminérgica pulsátil sobre el estriado y no por Levo-Dopa *per se*. Las disquinesias pueden ser evitadas, su aparición retardada o ser tratadas al estimular de manera continua al estriado.

La Levo-Dopa es la terapia más efectiva, económica y difundida para el alivio sintomático de la EP.

Resumen

Desde la introducción de la levodopa para el manejo de la enfermedad de Parkinson ésta ha sido el tratamiento estándar de esta enfermedad. La aparición de fármacos alternativos como los agonistas dopaminérgicos abrieron un debate acerca de los potenciales beneficios de estas terapias por sobre levodopa y los eventuales efectos deletéreos de esta última. En este artículo se actualiza la información acerca de las complicaciones motoras y de neurotoxicidad inducidas por levodopa.

Palabras clave: Levodopa, neurotoxicidad, complicaciones motoras.

Referencias

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (= DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 15: 851-4
2. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 12: 345-9
3. Chouza C, Romero S, Gomensoro JB. Long-term syndrome in the treatment of parkinsonism with L-dopa and decarboxylase an inhibitor. *Neurol Neurocir Psiquiatr* 1976; 17: 255-68
4. Pentland B, Matthews D, Mawdsley C. Parkinson's disease: long-term results of levodopa therapy. *Scott Med J* 1982; 27: 284-7
5. Teychenne PF, Bergsrud D, Racy A, Elton RL, Vern B. Bromocriptine: low-dose therapy in Parkinson disease. *Neurology* 1982; 32: 577-83
6. Mytilineou C, Walker RH, JnoBaptiste R, Olanow CW. Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an *in vivo* model of oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 792-800
7. Jenner PG, Brin MF. Levodopa neurotoxicity: experimental studies versus clinical relevance. *Neurology* 1998; 50: S39-43; discussion S44-8
8. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth?. *Neurology* 1998; 50: 858-63
9. Clarke CE, Sambrook MA, Mitchell II, Crossman AR. Levodopa induced Dyskinesia and response fluctuations in primates rendered parkinsonian with 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *J Neurol Sci* 1987; 78: 273-280
10. Pearce RK, Jackson M, Smith L, et al. Chronic L-dopa administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Mov Disord* 1995; 10: 731-740
11. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J Neurosci* 1983; 3: 1599-1606
12. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41:1-24
13. Jolkkonen JP, Jenner P, Marsden CD. L-dopa reverses altered gene expression of substance P but not enkephalin in the caudateputamen of common marmosets treated with MPTP. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 32: 297-307
14. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, Rose S, Kuoppamaki M, Olanow CW, Jenner P. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naive primates. *Mov Disord* 2005; 20: 388
15. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 1-9
16. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyski-

- nesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576
17. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993; 8: 165-170
 18. Langeveld CH, Jongenelen CA, Schepens E, et al. Cultured rat striatal and cortical astrocytes protect mesencephalic dopaminergic neurons against hydrogen peroxide toxicity independent of their effect on neuronal development. *Neurosci Lett* 1995; 192: 13-16
 19. Benetello P, Furlanut M, Zara G, et al. Plasma levels of levodopa and its main metabolites in parkinsonian patients after conventional and controlled-release levodopa-carbidopa associations. *Eur Neurol* 1993; 33: 69-73
 20. Perry TL, Yong VW, Ito M, et al. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-dopa and carbidopa chronically. *J Neurochem* 1984; 43: 990-993
 21. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-1661
 22. Pan T, Xie W, Jankovic J, Le W. Biological effects of pramipexole on dopaminergic neuron-associated genes: relevance to neuroprotection. *Neurosci Lett* 29; 377: 106-9
 23. Morish PK. How Valid Is Dopamine Transporter Imaging as a Surrogate Marker in Research Trials in Parkinson's Disease?. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 7): S63-70
 24. Fahn S. Parkinson's Study Group. Results of the ELLDOPA (Earlier vs. Later Levodopa) study. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl): 13-14

Correspondencia:

Pablo Venegas F.

Los Laureles 7042, La Reina, Santiago de Chile.

E-mail: pablovf@mi.cl

Fono: 56-2-2264792

Resonancia nuclear magnética en atrofia multisistémica: signo de la cruz y otras alteraciones

Magnetic resonance imaging in multiple system atrophy: the cross sign and other manifestations

Marcelo Miranda C., Marcelo Galvez M. y Pablo Venegas F.

La Atrofia Multisistémica (AMS) es un trastorno neurodegenerativo esporádico que se caracteriza por progresiva ataxia cerebelosa, síntomas derivados de afectación de ganglios basales y disfunción autonómica⁽¹⁾. Clínicamente es muy difícil de diferenciar de otros trastornos degenerativos como la Enfermedad de Parkinson y otros tipos de ataxias cerebelosas.

Se ha comunicado que alteraciones de señal de la protuberancia en las secuencias T2 y densidad protónica de la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) son una característica típica de la AMS comparado con sujetos controles y con Enfermedad de Parkinson⁽²⁻⁴⁾. Sin embargo, recientemente se ha publicado que otras degeneraciones cerebelosas como la ataxia espinocerebelosa tipo 2 y en la Enfermedad de Machado-Joseph o ataxia espinocerebelosa tipo 3 pueden manifestar una alteración de señal en todo similar a la descrita en AMS^(5,6). Este signo radiológico no debería pues considerarse patognomónico de AMS, pero en un contexto clínico adecuado puede apoyar el diagnóstico.

En esta comunicación mostramos una paciente de 54 años con un progresivo cuadro akinetorígido de 4 años de evolución, con pobre respuesta a Levodopa, marcada ataxia de la marcha, se-

vera disfonía, disfunción autonómica y trastorno conductual del sueño REM, configurando un cuadro de AMS de forma predominante cerebelosa, quien presenta en su estudio con RNM cerebral hiperintensidades cruciformes en la protuberancia en las secuencias T2 y densidad protónica (Figura 1).

Este signo imagenológico refleja por lo tanto degeneración de las neuronas pontinas y de las fibras transversas pontocerebelosas en varios tipos de atrofias olivopontocerebelosas independientemente del proceso patológico subyacente.

Otras alteraciones en la RNM descritas en estos pacientes es la presencia de una línea hiperintensa en el borde lateral del putamen (signo llamado "hendidura putaminal") que reflejaría depósito excesivo de hierro⁽⁷⁾ y atrofia putaminal. También puede demostrarse baja intensidad de señal en T2 a nivel del putamen, pero este hallazgo no es específico para atrofia multisistémica. En las Figuras 2 y 3 presentamos estas imágenes en una paciente con la forma parkinsoniana de AMS, de 3 años de evolución y mala respuesta a Levodopa (1 gr/día).

Un estudio de seguimiento de pacientes con AMS mostró que los pacientes con AMS parkin-

Recibido: Septiembre 2003

Aceptado: Marzo 2005

Departamento de Neurología y Neuroradiología Clínica Las Condes.
Departamento Neurología, Neurocirugía Norte, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Los autores no refieren posibles conflictos de interés.

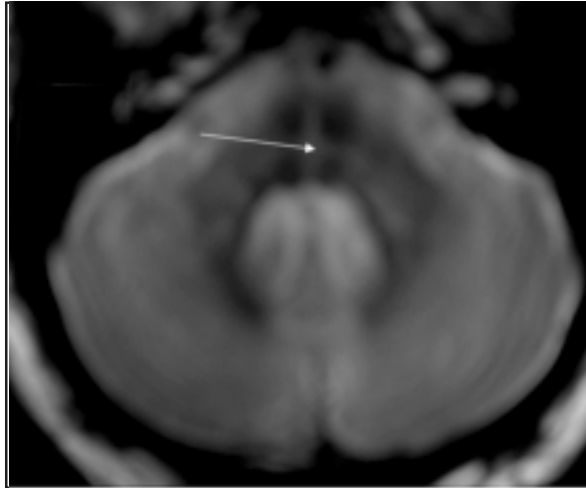
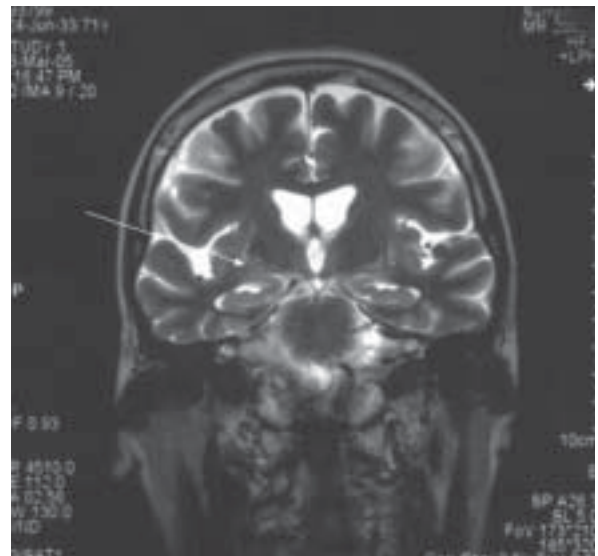
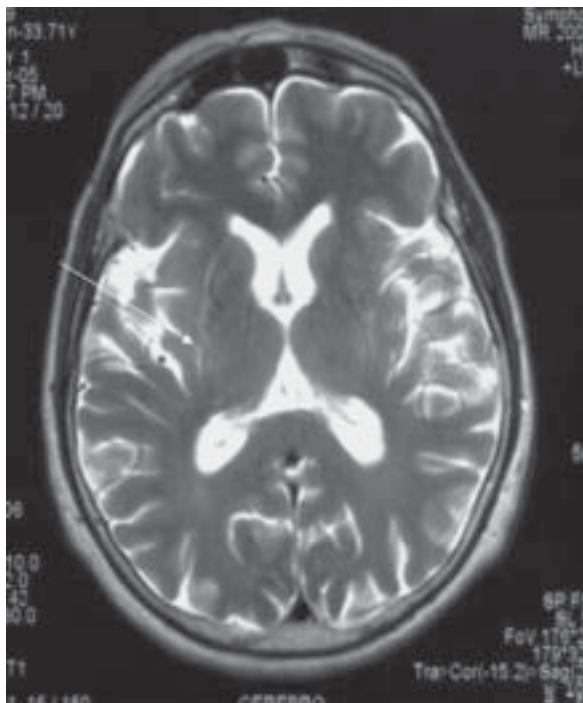


Figura 1. Imagen axial T2 FSE que demuestra una disminución de volumen de la protuberancia y una lesión hiperintensa cruciforme en el centro en un paciente con características clínicas de Atrofia Multisistémica (signo de la cruz).

soniana presentan más precozmente los cambios putaminales (antes de 3 años de evolución), siendo más tardío la aparición del signo de la cruz, a la inversa ocurre con la forma predominantemente cerebelosa que ya antes de los 5 años manifiesta los cambios a nivel pontino⁽⁷⁾.

Referencias

1. Quinn N. Multiple system atrophy. The nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989; Suppl: 78-79
2. Schrag A, Kingsley D, Phatouras C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, *et al.* Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 65-71
3. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI



Figuras 2 y 3. Imagen T2 TSE a nivel de los ganglios basales que muestra una disminución de volumen del putámen, con una imagen lineal hiperintensa en su borde externo (signo de la hendidura putaminal) en otro paciente con clínica de Atrofia Multisistémica.

- morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047-1056
4. Savoirdo M, Strada L, Girotti F. Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multiple system atrophy. *Radiology* 1990; 74: 693-696
 5. Orozco G, Estrada R, Perry TL. Dominantly inherited olivo-pontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; 93: 37-50
 6. Burk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic of multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2001; 16: 535-536
 7. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, *et al.* Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol* 2002; 249 : 847-854

Correspondencia:
Marcelo Miranda C.
Lo Fontecilla 441, Santiago
E-mail: marcelomiranda@terra.cl

Jerónimo Letelier Grez (1873 - 1934): Primer médico director de la Casa de Orates

Jerónimo Letelier Grez (1873 - 1934): First Physician as Head of the Lunatic Asylum

Enrique Escobar M.

The former Lunatic Asylum, now the Dr. J. Horowitz B. Psychiatric Institute, was founded in 1852. It was typically run by an administrator who was a member of the aristocratic bureaucracy until 1932, when Dr. Jerónimo Letelier Grez became head of the Asylum. He began his work at the institution as an intern in 1895, and continued advancing professionally until he was appointed Director. In his 38-year career, while he was involved in various programs to improve the Institution's technical work, he also worked toward planning and organizing a Mental Health Care Project in the country and toward promoting psychiatry as a medical specialty.

Key words: lunatic asylum, first physician as Director.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 239-242

La Casa de Orates de Nuestra Sra. de los Angeles, precursora del actual Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz Barak", fue fundada en el barrio de Yungay en 1852 y desde 1858 ocupa el terreno actual en el barrio Recoleta. Desde de su fundación, este establecimiento fue dirigido por sucesivas Juntas Directivas presididas por un Administrador dependiente de la Intendencia y desde 1891 de la Junta de Beneficencia^(1,2).

Sólo desde esa época el rol de los médicos en la gestión administrativa se hizo paulatinamente más relevante, si bien tendrían que pasar varios años antes de que un médico dirigiera el estable-

cimiento. Ahora bien, al revisar estos antecedentes históricos, llama la atención la participación del Dr. Jerónimo Letelier Grez, cuyos aportes le dan méritos suficientes para ser considerado como el impulsor y organizador de la asistencia psiquiátrica nacional.

Hijo de Jerónimo y Carmen, nació en Valparaíso el 25 de Septiembre de 1873 y estudió Medicina en la nueva Escuela inaugurada en 1889, ubicada en la Avda. Independencia. Junto a su compañero Mardoqueo Reyes fueron desde 1895 los primeros internos en la Casa de Orates. Vivió en la calle Recoleta junto a su esposa Doña Ma-

Recibido: Noviembre 2004

Aceptado: Mayo 2005

Servicio de Urgencia, Instituto Psiquiátrico José Horwitz Barak.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

ría y su única hija y trabajó durante 38 años en la misma Institución, jubilandó poco tiempo antes de fallecer, el 12 de Septiembre de 1934⁽³⁾.

Su quehacer cotidiano junto a los enfermos, sus opiniones vertidas en documentos oficiales y la sobriedad de sus bienes materiales lo presentan como un servidor público humanista por sobretodo, quien posiblemente siguió los valores liberales en boga.

Cuando Letelier comenzó su actividad, dirigía el establecimiento don Pedro Montt, futuro presidente del país, quien fue un excelente administrador en opinión del historiador.

Amunátegui y de lo cual dan prueba los importantes adelantos y mejoras materiales que se realizaron en esa época⁽⁴⁾. Es de presumir que el joven Letelier, lleno de idealismo, fue bien influenciado por este ya maduro político, hombre de fuerte carácter y prolífico ejecutor. Con dedicación, abnegación y paciencia fue ascendiendo en la carrera funcionaria hasta alcanzar la Dirección del Hospital. En efecto, luego de iniciado su trabajo como médico en 1898, ocupó sucesivamente los siguientes cargos: Jefe Médico en 1910, Administrador en 1923, Jefe de la Sección Manicomio y Sub-Director Técnico en 1925, Director Interino en 1931 y Director Titular en 1932. La vida profesional de Letelier transcurrió durante el período parlamentario, período de inestabilidad e ineficiencia, en el que la oligarquía según Edwards Vives, estuvo siempre presente en todas las esferas de poder, y a la cual, posiblemente Letelier adhirió a través de su interés en la gestión del hospital.

Durante su larga carrera funcionaria participó de diversas iniciativas tendientes a perfeccionar el trabajo técnico de la Institución, como la creación de los laboratorios clínico, anatomopatológico y dental; la diferenciación, desde 1920, de tres secciones interiores dentro del Establecimiento, a saber, el Hospital Psiquiátrico (para pacientes agudos, voluntarios o de observación), el Manicomio (para pacientes crónicos o con problemas judiciales) y el Asilo de Temperancia, legalizado en 1925; el desarrollo de diversos talleres de laborterapia (carpintería, lavandería, pa-

nadería, etc) el ingreso de las Asistentes Sociales, la fundación de la Escuela de Enfermeros y Enfermeras Alienistas en 1925, con el apoyo de los Drs. Pedro Piña y Carlos Hurel.

Así también puede afirmarse que buscó insistentemente mejorar las condiciones de vida de los pacientes y elevar el nivel de calidad del trabajo de los médicos y cuidadores que asistían a los enfermos. Al respecto hemos leído en algunas Tesis y Memorias de Título de alumnos que pasaron por la Casa de Orates dedicatorias elogian-do su apoyo y generosidad.

Por otra parte, su quehacer profesional se proyectó al exterior de la Casa de Orates, a través del gran proyecto de rehabilitación del programa de puertas abiertas, vigente en Europa desde los años veinte. Para tal fin se compraron dos predios agrícolas, la chacra Quinta Bella en Conchalí en 1923 y el Fundo El Peral donde en 1928 se inauguró el Open Door, actual Hospital Psiquiátrico de Puente Alto. Durante su gestión como Sub-Director también estimuló el perfeccionamiento del personal mediante la fundación de una Escuela de Instrucción Primaria que paliara el elevado analfabetismo que, al decir del Director Sr. Echeñique, llegaba al 80% de los empleados subalternos.

En cuanto a sus publicaciones destacaré las siguientes:

- 1- Memoria de Título "CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES MENTALES EN CHILE" de 1898. Mediante un estudio retrospectivo de la morbilidad internada desde 1852, fecha de inicio de las actividades de la Casa de Orates, hasta 1897, que incluye variables sociodemográficas y clínicas, previa comparación con estudios extranjeros, reflexiona sobre los datos, vislumbrándose ya su interés por la gestión en salud mental. En relación a las causas de las enajenaciones concluye que al menos serían principalmente responsables los siguientes factores: el alcohol en más del 50%, las causas morales, la degeneración mental, la herencia, "la causa entre las causas" citando a Trelat, autor francés del siglo pasado. Más del

30% sufren recaídas, lo que él se explica por volver los pacientes a exponerse a los riesgos, especialmente del alcohol⁽⁵⁾.

2. "INFORME SOBRE LA ASISTENCIA DE LOS ALIENADOS", de 1925. Cumpliendo el encargo de la Junta de Beneficiencia, luego de un viaje de perfeccionamiento comunica minuciosamente su itinerario, dando cuenta del estado de la atención en diversos establecimientos de Europa y América Latina. Termina su informe con diversas recomendaciones como por ejemplo: "el personal de enfermeros de los Manicomios es la base de todo buen servicio para la mejor atención de los alienados", "Hay que establecer, por lo tanto, la carrera de alienista que casi no existe en nuestro país", "Una de las necesidades más urgentes que hay que implementar en nuestro país es la construcción de los hospitales psiquiátricos, dividiendo al país en tres áreas con su respectivo hospital". Letelier hace otra proposición que fue el antecedente fundamental para la elaboración del Proyecto de Reglamento para Manicomios del 6 de Septiembre de 1926, y del Re-

glamento General de Insanos de 1927, vigente hasta el 2001⁽⁶⁾.

3. En la Memoria de la Casa de Orates de 1926, el Médico Jefe Dr. J. Letelier acompaña a su informe el PROYECTO DE REGLAMENTO PARA LOS SERVICIOS DE SALUBRIDAD MENTAL confeccionado por él, junto al Director de la Casa de Orates Sr. Francisco Echeñique Gandarillas y el Sub-Director Sr. Aureliano Quijada que el Presidente de la República dictó el 26 de enero de 1927 como EL REGLAMENTO GENERAL DE INSANOS para dar cumplimiento a los artículos 178 y 261 del Código Sanitario de la época⁽⁷⁾.
4. REVISTA DE PSIQUIATRIA, NEUROLOGÍA Y MEDICINA LEGAL. En Julio de 1917 apareció el primer ejemplar de la publicación, gracias al esfuerzo conjunto de los Médicos de la Casa de Orates, la Clínica de Enfermedades Nerviosas y Mentales y la Cátedra de Medicina Legal. Su director fue Letelier, a esa altura Jefe de Clínica. La publicación bimensual que se interrumpió en 1919, ayuda a formarse una opinión sobre el conocimiento vigente en esa época⁽⁸⁾.

Resumen

La antigua Casa de Orates, actual Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz B. fue fundada en 1852. Desde esa fecha hasta 1932 fue dirigida por un Administrador generalmente miembro de la burocracia aristocrática. En aquel año asumió la dirección del Manicomio el Dr Jerónimo Letelier Grez. Había ingresado como interno en 1895 ascendiendo en la carrera funcionaria hasta alcanzar el puesto de Director. En sus 38 años de actividad participó de diversas iniciativas tendientes a perfeccionar el trabajo técnico de la Institución, además de intervenir en la planificación y organización de un Proyecto de Atención de Salud Mental en el país y estimular el desarrollo de la especialidad.

Palabras claves: *Casa de orates, Director, médico, historia médica.*

Referencias

1. Escobar E. Historia del Hospital Psiquiátrico (1852-1952). *Rev de Psiquiatría* 1990; 7: 361-368
2. Marconi J, Marconi M, Danilla S, Pastén J. Historia del la Psiquiatría Chilena: Visión Panorámica. *Rev Psiquiatría y Salud Mental* 2001; 18: 3-11
3. Escobar E, Medina E. Jerónimo Letelier Grez: Primer Director Médico del la Casa de Orates y Organizador del la Asistencia Psiquiátrica Nacional. *Rev de Psiquiatría* 1999; 16: 20-28
4. Amunátegui D. La Democracia en Chile: Teatro Político (1810 -1910) Santiago de Chile. Editado Universidad de Chile 1946
5. Letelier G J. Contribución de Estudio de las Enfermedades Mentales en Chile Memoria de Prueba para optar al grado del Licenciado en la Facultad de Medicina y Farmacia Santiago Universidad de Chile 1898.
6. Letelier J. Informe sobre Asistencia de los Alienados. Imprenta Selecta Santiago 1927
7. Echeñique Gandarillas F. Memoria de la Casa de Orates. Soc. Imprenta y Litografía Universo. Santiago 1926
8. Escobar E. La Primera Revista Chilena de Psiquiatría, Neurología y Medicina Legal. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 363-370

Correspondencia:

Enrique Escobar M.

doctoreem@123.cl

Avda. La Paz 841 Conchalí

Santiago de Chile

How to practice Brief Psychodynamic Psychotherapy

Autores: Howard E. Book
Editorial: American Psychological Association. 3rd printing. Washington, DC, 2003, 181 páginas.

Con algún retraso hemos tomado contacto con este libro de Howard Book, notable en más de un aspecto. Por una parte, es un manual altamente didáctico del procedimiento desarrollado por Lester Luborsky y su equipo de la Universidad de Pensilvania desde hace más de cuarenta años del CCRT: método del Tema del Conflicto de Relación Nuclear. Por otra, relata detalladamente una psicoterapia exitosa llevada a cabo por el autor a la señora Benton durante 16 sesiones, conteniendo todos sus logros, dificultades, insuficiencias e incógnitas propios del complejo proceso curativo interpersonal. Además, combina con armonía la investigación empírica concreta con la práctica cotidiana en la variedad de caso único y paradigmático. Por último, despliega ante nuestra vista las peculiaridades inherentes a la persona y creatividad del terapeuta de modo que nos hace empatizar tanto con él como con los acontecimientos que se van sucediendo en forma vertiginosa –por decirlo así, somos protagonistas activos y privilegiados de la aventura psicoterapéutica, ya que Book nos hace partícipes permanentemente con preguntas y sugerencias.

Tres libros anteriores constituyen la base teórica y los fundamentos empíricos que avalan el CCRT y que provienen del famoso Proyecto Menninger y de su continuador el Proyecto Penn: Lester Luborsky: *Principles of Psychoanalytic Psychotherapy. A Manual for Supportive-Expressive Treatment*, 1984, Lester Luborsky, Paul Crits-Christoph, Jim Mintz y Arthur Auerbach: *Who will benefit from Psychotherapy? Predicting*

therapeutic outcomes, 1988, y Lester Luborsky y Paul Crits-Christoph: *Understanding Transference. The Core Conflictual Relationship Theme Method*, 1997. Con ellos, Luborsky se colocó en el rango superior y aún aventajó con holgura a los investigadores que se preocuparon de la psicoterapia breve de orientación psicodinámica a partir de la década del 60, Peter Sifneos, Habib Davanloo, Hans Strupp, James Mann, David Malan, Jeffrey Binder. Si cotejamos estos trabajos con el texto de Book comprobamos que este ha seguido fielmente las conclusiones que se consiguieron con antelación y su aporte, además de constituirse en un confiable manual de instrucción y técnica, está más bien en demostrar cómo se pueden adaptar y utilizar en situaciones clínicas inesperadas e irrepetibles sin perder por tanto el sello personal del psicoterapeuta. De ahí que resulte particularmente atractivo para todos los principiantes en psicoterapia y para los clínicos que quieran seguir un método que posee una racionalidad clara y necesiten ayudar a sus clientes en pocas sesiones. No es lo que despectivamente se ha denominado un “libro de cocina”, sino una guía que enseña a seguir pasos sistemáticamente proyectados y correctamente ejecutados. Evita caer en el error de muchas psicoterapias de duración indefinida en que, pasado algún tiempo, ya no se conoce hacia dónde se va ni qué se quiere cambiar o mejorar, amparados en la conocida frase de Freud de que el inconsciente es atemporal – lo interminable corresponde, sin lugar a duda, a confusión interna o desorientación del psicoterapeuta antes que a la compleja dinámica de la psicopatología o al transcurso dificultoso de la interacción.

¿Cuáles son sus rasgos definitorios? Se busca establecer con fidelidad los principales episodios relacionales y entenderlos desde los deseos del sujeto (querer, anhelar, necesitar), las respuestas de los otros significativos a estos deseos (alejarse, enrabiarse, criticar, agredir, seducir) y, por último, los comportamientos subsecuentes del individuo a esas acciones (deprimirse, callarse aunque quedando enojado, inhibirse). De aquí se elabora el CCRT medido con un puntaje producto

de la aplicación de una escala y que corresponde al destilado de los episodios relacionales o al modo de interactuar que produce más conflicto o patología emocional. Con posterioridad la psicoterapia se restringe al CCRT y se lo refiere tanto a las interacciones infantiles con sus padres como a las actuaciones con el terapeuta y con las personas actuales. El tratamiento es breve y se estructura en tres fases, y se circunscribe a 16 sesiones que se fijan de antemano y se mantiene inmodificable en ese número porque de esta forma se puede trabajar de antemano el proceso de término. Las sesiones semanales cara a cara son precedidas de una entrevista de evaluación que es determinante porque asegura si el enfermo es o no adecuado a la técnica: en el fondo, sujetos con un yo fuerte, capaces de relacionarse significativamente con los otros, motivados para el cambio interno antes que en las puras mejorías sintomáticas, con una sofisticación psicológica, y especialmente un problema que pueda ser reducido a un foco o conflicto central. Como se puede inferir, no se diferencia en estos últimos aspectos a las psicoterapias de Malan, Mann, Sifneos o Strupp. La principal peculiaridad radica en la simpleza y operacionalización estandarizada del foco: cómo son sus interacciones principales de acuerdo al deseo (W), respuesta de los otros (RO) y respuesta del yo (RS).

Como se ha insinuado hasta aquí, el método se adecua especialmente para la investigación empírica confiable y validable. Es lo que ha sucedido a escala internacional, especialmente por psicoterapeutas formados con Luborsky y su grupo, como es el caso del propio Book: Nancy Miller, Lester Luborsky, Jacques Barber y John Docherty: *Psychodynamic Treatment Research. A Handbook for Clinical Practice*, 1993. Aún en Chile se cuenta con algunos psicoterapeutas que han estado preocupados por emplear el CCRT y se está en espera de resultados que tengan un nivel de significación importante. Una primera impresión clínica es que resulta más sencillo de implementar y lograr un más alto consenso interjueces que las técnicas de Strupp y Binder, Sifneos, y Davanloo.

El entusiasmo que provoca la lectura no impide hacerse algunas preguntas. La primera: ¿estaremos en presencia de un procedimiento “psicodinámico”, esto es, de orientación psicoanalítico? Hay dos características que hacen constatar en forma negativa o, cuando menos, dejar en suspenso su fundamento teórico. En primer término, la ausencia del inconsciente propiamente tal; que Book hable de conflictos inconscientes quiere decir que estos son preconcientes de acuerdo a Freud: no hay proceso primario ni simbolismo ni nada que se parezca a la existencia de un lenguaje codificado. En segundo lugar, lo que se pregunta son por interacciones manifiestas entre el paciente y su medio y no por relaciones objetales internas entre el sujeto y sus *imágenes*; de ahí que el modo de describir el intercambio terapéutico con la señora Benton es de acuerdo a una psicología cognitivista algo refinada con algunos componentes conductuales. La segunda: ¿es el psicoterapeuta alguien encargado de mostrar lo que el inconsciente del paciente va exhibiendo e interpretárselo para que este logre el *insight* mutativo? ¿O es alguien que dirige, manipula, sugiere con fuerza, impone, expone una doctrina, dice lo que es verdadero y falso (“eso está bien, bravo”, “esta es realmente una de las metas de la terapia”, “usted se está corriendo”, “como le dije en la sesión anterior, lo mejor para usted es tener una oportunidad de hablar de estos asuntos”, “pienso que lo que pasó es exactamente de lo que hemos estado hablando”? Tercera: si bien los criterios de selección son algo más flexibles que en los casos de Sifneos y Malan, el número de pacientes que son altamente perceptivos para su interioridad y capaces de tolerar las angustias que se van sucediendo mientras se van destruyendo las defensas son relativamente escasos, por lo que su utilización en los policlínicos es reducida o, cuando menos, bastante limitada en número.

Hacia tiempo que no leíamos un libro de psicoterapia tan estimulante clínicamente y entretenido en el mejor sentido del término. En menos de dos días se lo puede devorar porque de pronto uno se encuentra sumergido en un *plot* de suspenso con introducción, desarrollo y término.

Las frases son simples, casi de un amateur del inglés, las repeticiones son incesantes, el nivel de abstracción es reducido: no importa, como lector uno necesita saber lo que va a acontecer y el desenlace final. No es poco en estos tiempos en que los textos y artículos de la especialidad rayan en la pedantería minuciosa del superespecialista

que se refocila en el recién descubierto receptor cerebral – claro está, para mañana cambiar de nombre y declarar que lo que se había dicho en forma tan segura y definitiva no era sino el producto de un error estadístico en el análisis de los datos de la muestra de los cerebros de las ratas ¿o de cobayos?

GUSTAVO FIGUEROA C.
EDITOR ASOCIADO PSIQUIATRÍA

Psicopatología de la mujer

Editores: Eduardo Correa y Enrique Jadresic
Editorial: Mediterráneo, Santiago. 2.
 Edición, 2000. 574 páginas.

*Un [día] para enamorarlas,
 otro para conseguir las,
 otro para abandonarlas,
 dos para sustituirlas,
 y una hora para olvidarlas.*

Son conocidas las palabras de Don Juan Tenorio que divide el año por seis de acuerdo a los días que necesita para cada conquista. Expresión feroz de la relación del hombre hacia la mujer imperante en Occidente desde sus comienzos, o al menos, de los deseos, ansiedades, fantasías y mitos que están a su base sustentándola los últimos siglos. Sin embargo, estos *amours sans lendemain* [René Clair] no son tan simples como parecen a primera vista. Porque ¿es mala memoria o pobreza de imaginación que hace imposible que recuerde la interioridad profunda de alguien que no es él? ¿es abandono o no saber retener? ¿es inconstancia o necesidad narcisística de auto-afirmación utilizándolas a ellas para que le llenen su vacío interior y así le confieran consistencia interna? ¿es aburrimiento o contentarse con poco? ¿es entusiasmo fugaz o falta de capacidad de ilusionarse y construir un proyecto común?

Podría pensarse que a la Psiquiatría le ha sucedido algo similar en su acercamiento a la patología mental que aqueja a la mujer: entre memoria floja e incompetencia para trasmigrar hacia la intimidad ajena, abandono y falta de imaginación, inconstancia y autocomplacencia narcisística centrada en sí misma en tanto ciencia producida por el varón. Pero vayamos más lento para evitar caer en simplificaciones. ¿Qué le ha pasado a la Psiquiatría los últimos 50 años? Después de la Segunda Guerra Mundial la Psiquia-

tría se ha ido transformando de un arte práctico en una disciplina científica basada en las neurociencias que va camino a una biología molecular. Este cambio de marco de referencia es un nuevo paradigma antes que una nueva matriz disciplinaria: aún no se cuenta con un modelo bien formulado que entregue una teoría sistemática e integradora que permita hacer predicciones certeras para los problemas más fundamentales, aunque se encamina con paso seguro en esa dirección. Además la neurobiología molecular, genética y evolutiva, las ciencias cognitivas, la sociobiología conductual, la terapéutica basada en la evidencia son expresiones de que entramos en el milenio de la mente, cerebro y conducta con una visión materialista y no reductivista, con la convicción de haber superado finalmente el dualismo cartesiano que constituía “un estigma y la manifestación de nuestra ignorancia acerca de la enfermedad mental” (John Searle). Pero los precios que se han pagado son no menores: la dimensión práctico-social se ha reelaborado atendiendo sólo al costo-beneficio, el sufrimiento personal se ha reducido a cantidades y resuelto siguiendo pautas de manuales estandarizados, la metodolatría objetivista ha priorizado el significado estadístico sobre el significado individual y único, la epidemia meta-analítica y de *guidelines* tienen primacía sobre la experiencia y prudencia, la bioética del acto médico se ha transmutado en bioderecho cuyas leyes sancionan desde los tribunales, la psicoterapia se ha jibarizado y su aplicación ha pasado a manos de profesionales más económicos, en fin, el “psiquiatra virtuoso” se ha convertido en el “técnico eficaz” que maneja hábilmente los procedimientos según los prescriben los últimos *papers*. Y todo ello al interior de lo que se ha llamado la era postmoderna: crisis de las utopías, cultura del narcisismo, fragmentación de la realidad, crecimiento de la sensación de vacío de la existencia, incompreensión hacia la propia interioridad, despersonalización del sujeto que parece conducir a la aparición de nuevos pacientes o a la emergencia de nuevas patologías colectivas e individuales, quizás enfermos dolientes aunque sin conciencia de culpa en su alma.

La obra “Psicopatología de la mujer” se enfrenta a esta encrucijada que aqueja a la psiquiatría actual: encaramarse al carro de la exitosa ciencia triunfante ignorando sus insuficiencias y peligros, o superar su cientificismo deshumanizador asumiendo sus logros y triunfos pero profundizándolos y rebasándolos mediante una novedosa concepción de la mujer que esté a la altura del siglo XXI, en cuanto ser-enfermo y ser-humano.

Y el libro lo consigue de modo creativo y original, como en muy raras ocasiones se observa en la literatura mundial, que se limita a investigar problemas parciales olvidando los principios que están a la base. Por esto el texto se divide en tres partes. En la primera se nos introduce en los “aspectos generales” que constituyen tanto el fundamento antropológico como el contexto histórico-social. Queda claro que la condición humana es una y compartida por igual –de ahí que los derechos humanos sean los mismos para todos y cada quien; pero es disyuntiva –se es varón o mujer–, no obstante disyunción no significa separación ni división, lo contrario, es vinculación. Cada uno está referido al otro en un nexo de polaridad aunque conservando su propia peculiaridad –su *ídon* según Aristóteles. Se “tiene” el “sexo” de varón o de hembra, sin embargo, su “condición sexuada” de hombre o de mujer es algo a “lo que se llega” de acuerdo a la biografía, situación social y momento histórico. Así, el ser mujer es una forma radical de instalación que no se agota en “ser”, positiva y exclusivamente, sino en “estarlo siendo” y, como tal, se puede lograr mayor o menor éxito o fracasar. Los cuatro capítulos– “La salud mental de la mujer en el mundo”, “Antropología del género y depresión femenina: notas para una relación”, “Belleza, mujer y psicopatología” y “Fenomenología del ser mujer”–nos van enseñando las condicionantes biopsicosociales que dan origen a su situación de menor educación, menor capacitación técnica, mayor pobreza, más alta discriminación y violencia ejercida sobre su persona, menor tiempo de esparcimiento y número superior de trastornos mentales, aunque reconociendo la “gran resiliencia” que despliegan en variadas circunstancias.

La belleza femenina, se nos dice, tiene su historia y su patología, y como ejemplo de cuerpo circulante, “des-territorializado” y esculpido por la despiadada industria cosmética se contraponen la anorexia a la vigorexia del hombre, ambas entidades nosológicas nuevas y exponentes del siglo XX. Por último, si la imagen corporal de la mujer es distinta es porque le pertenece una espacialidad, una temporalidad y una interpersonalidad propias: redondez, suavidad, flexibilidad, plenitud que son posibles por un abrirse al mundo de manera cálida, receptiva, confortable, con morosidad y sin apremio, demorándose y apelando al recuerdo y la nostalgia; de ahí su propensión a la entrega al otro, al cuidado, al confiado darse sin más razón que la que surge del amor –por algo las mujeres son diestras psicoterapeutas.

La segunda parte de la “Psicopatología de la mujer” nos introduce en el densísimo y erudito capítulo “Neurobiología de la diferenciación sexual del Sistema Nervioso Central”. La revolución en el conocimiento del desarrollo del cerebro humano está expuesta siguiendo las investigaciones más recientes, y no escatimando la formulación de atrevidas hipótesis con profundo alcance heurístico. En síntesis, la diferenciación sexual cerebral se establecería fisiológicamente en el período perinatal consecuencia de una programación genética que condicionaría el equilibrio preciso entre factores hormonales y receptores para estas hormonas, que se ubican en regiones definidas del sistema nervioso central durante los procesos onto y epigenético. Por decirlo así, el cerebro tiene sexo y sus características estructurales y funcionales dependen de si es hombre o mujer. Gracias a ello se entiende que la atrofia cerebral comience antes en el sexo femenino y que los gliomas malignos sean dos veces más frecuentes en el varón, especialmente del lóbulo temporal izquierdo.

La tercera parte y final, “Patología específica de la mujer”, es la más instructiva y abarca con impresionante rigurosidad y acopio de datos todas las perturbaciones que aquejan al sexo femenino, desde las alteraciones dismorfofóbicas somáticas hasta los trastornos depresivos durante

el embarazo, desde las psicosis premenstruales hasta los trastornos de la conducta alimentaria, desde las adicciones hasta las controversias en la terapia hormonal de reemplazo, sin olvidar los aspectos psicológicos de la infertilidad, antropológicos del climaterio, manejo del sobrepeso, uso de psicofármacos en embarazo y lactancia, y mucho más. Mencionemos algunos datos fundamentales. Está bien establecido que la patología psiquiátrica aumenta considerablemente en cifras absolutas durante el embarazo, parto, puerperio, peri y posmenopausia, sin contar el trastorno disfórico premenstrual. Su etiopatogenia es múltiple interviniendo tanto factores orgánicos (hormonales, genéticos, cronobiológicos, neuroquímicos) como personales (biografía, personalidad, tensiones intrapsíquicas), sociales (medio familiar, estilos de crianza, presencia o ausencia de los progenitores) e histórico-culturales (estereotipos, mitos, clase social, educación, occidentalización). Además del sufrimiento personal y familiar, estos desórdenes tienden a la recurrencia o cronicidad o suicidio, con un fortísimo impacto social y económico, y constituyen problemas difíciles de aliviar mediante fármacos. Junto con requerir la colaboración estrecha entre diferentes especialistas trabajando mancomunadamente, ha sido necesario la confección de manuales y guías de tratamiento (Categorías de riesgo de psicofármacos para el feto, Pautas para el empleo de terapia hormonal de reemplazo, Criterios del uso de psicofármacos durante lactancia, Indicadores de peligro de sustancias de abuso en el embarazo, Tablas de interacción medicamentosa). Una técnica que ha quedado relegada a un segundo plano por factores económicos e ideológicos es la psicoterapia intensiva de tipo dinámica orientada a resolver los conflictos inconscientes y represiones afectivas que agobian a estas enfermas.

La prevalencia de los desórdenes depresivos y de ansiedad en la mujer supera ampliamente a la del hombre, desde la adolescencia hasta el comienzo del climaterio. Recientemente se ha comprobado que lo mismo sucede en el trastorno bipolar especialmente el II, que se inicia antes,

con mayor comorbilidad con los trastornos de ansiedad y alimentarios, tendiendo a ciclos rápidos, estados mixtos y mayor número de fases depresivas. Igual predominio se comprueba en el heterogéneo grupo de trastornos somatomorfos o pacientes que se inclinan a la somatización, a ser hiperfrecuentadores de consultas médicas y a crecer dramáticamente iniciado el climaterio. Por su lado, los trastornos de la conducta alimentaria se han transfigurado en una epidemia que ha devastado al sexo femenino, no respetando clase social, educación, ingreso económico ni estructura familiar; sometida a toda clase de estímulos y presiones, las mujeres post años 70 han acabado por sucumbir a las veleidades y caprichos de una cultura exigente, compartamentalizada y sin interés ni sensibilidad por la intimidad y la vida psíquica.

Recién empezamos a entender las etapas del duelo de la condición de infertilidad como sucesión de pérdidas invisibles (paralización, desorganización, desesperación, reorganización). Por su parte, el período del climaterio exhibe síntomas polimorfos que todavía se desconoce si son consecuencia de creencias culturales, dieta, peso, contextura física, ingestión de alcohol, tabaquismo, inactividad física, o artefactos de los diseños de investigación. La ingestión de drogas se torna trágica en la mujer porque puede dañar no sólo a ella (aumento de riesgo obstétrico, presencia de infecciones graves, malnutrición, complicaciones de naturaleza médica) sino además comprometer alarmantemente a terceros (síndrome alcohólico fetal: retraso del crecimiento prenatal y postnatal, anomalías del sistema nervioso central, malformaciones congénitas, facies peculiar). En otros términos, a diferencia del hombre la mujer es destino.

Lo referido hasta aquí se restringe a dar algunas pistas del contenido, orientación y alcances de "Psicopatología de la mujer". Obra maciza, bien fundamentada y reflexiva, producto de una amplísima experiencia clínica, cimentada en los conocimientos últimos de la especialidad y de las ciencias humanas afines, pero, sobretudo, expresión de la investigación personal directa de la condición psicopatológica de la mujer. Veintiún

colaboradores de Chile, Argentina, Canadá, Colombia y Perú pertenecientes a la psiquiatría, gineco-obstetricia, antropología y medicina nutricional escriben 27 apretados capítulos que, cada uno, podría ser un manual acabado en sí mismo. Esto significa que los especialistas chilenos en psicopatología de la mujer han experimentado una trascendental maduración: en menos de cinco años no tan sólo han duplicado el número de páginas y materias de la primera edición sino, gracias a su mejor intelección de las vertientes científicas y humanas de la feminidad, se han visto en la necesidad de incorporar a colegas de otras naciones, de modo que ahora tenemos una visión bastante comprensiva y penetrante de toda la realidad latinoamericana.

Llama la atención no solamente la calidad literaria de los autores –insólito para este tipo de texto–, sino el hilo conductor unitario que atraviesa todo el escrito. Sin duda alguna esto es mérito de los editores –Eduardo Correa y Enrique Jadresic– que, me puedo bien imaginar, deben haber trabajado muy dura y concienzudamente para conseguirlo. La fluidez del estilo es todo menos espontaneidad gratuita: reflejo directo de la laboriosidad de escribir y rescribir cada apartado bajo la lupa inmisericorde y detectivesca de ambos editores.

El enigmático Nietzsche, que sabía mucho de esto, dijo que “no sólo se quiere ser comprendi-

do cuando se escribe, sino también ciertamente, no ser comprendido: [] pertenece a la intención de quién escribe no querer ser comprendido por <cualquiera>”. Esto quiere decir que el libro está dedicado a los profesionales del área de la salud y de ciencias afines que se interesen por saber el “qué” y el “por qué” de los fenómenos, como decía el Estagirita, y por aprender a manejar con virtuosidad y destreza esta patología emergente y, sin embargo, en algún sentido tan antigua como el ser humano mismo. Contrariamente, se sentirán perplejos o excluidos los inclinados al lugar común, la ideología repetida con tenacidad y al *establishment* intelectual y de moda.

Hacia el final de su vida Freud escribió a Marie Bonaparte unas palabras que han sido objeto de múltiples interpretaciones pero que encierran indudablemente una intuición penetrante, y que servirán para terminar estas palabras: “La gran cuestión que nunca ha podido ser contestada y que yo no he sido capaz de responder, a pesar de mis treinta años de investigación en el interior del alma femenina, es *Was will das Weib?*, ¿Qué quiere la mujer?”. Insondable incógnita –por cierto, yo no he ni siquiera vislumbrado su profundidad– que, a pesar de permanecer en toda su dimensión, el libro “Psicopatología de la mujer” pretende dar un paso, apasionado y sincero, en la dirección de contribuir a su resolución intelectual y terapéutica.

GUSTAVO FIGUEROA C.
EDITOR ASOCIADO PSIQUIATRÍA

Guía de medicina ambulatoria y hospitalaria de UNIFESP/EPM: Trastornos alimentarios y obesidad

Autores: Angélica de Medeiros Claudino y María Teresa Zanella

Editor de

la serie: Nestor Schor

Editorial: Editora Manole Ltda.
Brasil, 2005, 322 páginas.

Los trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad constituyen temáticas absolutamente vigentes en el presente y el futuro de la medicina y de la psiquiatría en particular, cuyos contenidos se encuentran en constantes y dinámicos cambios. Ambas son patologías devastadoras y potencialmente fatales, que afectan habitualmente a niños, adolescentes y adultos en plena edad productiva. La literatura especializada, de manera vertiginosa y permanente, nos está nutriendo de novedosas investigaciones, plasmadas en publicaciones a través de revistas científicas y monografías, que van fortaleciendo cada vez más la evidencia empírica que sustenta a estos desórdenes. A casi cuatro décadas del inicio del alarmante y continuo incremento en la prevalencia e incidencia de los cuadros alimentarios y frente al aumento inquietante de la obesidad que prosigue en el siglo XXI, se ha vuelto una necesidad perentoria contar con guías básicas, tanto para la detección precoz como para el manejo adecuado ya sea en un régimen ambulatorio u hospitalario, en la prevención secundaria y terciaria de estas afecciones.

Angélica de Medeiros Claudino, Médico Psiquiatra y Coordinadora del Programa de Orientación y Asistencia a Pacientes con Trastornos Alimentarios del Departamento de Psiquiatría de UNIFESP/EPM y María Teresa Zanella, Profesora

Titular de la Disciplina de Endocrinología de UNIFESP/EPM, cumplen a cabalidad la misión de organizar los contenidos de esta guía, que pertenece a una de las series dedicadas a la medicina ambulatoria y hospitalaria y que consta de dos partes. La primera aborda los trastornos de la conducta alimentaria en 19 capítulos, y la segunda, la obesidad en 14 secciones.

En lo que concierne a las patologías de la alimentación, el libro comienza con la descripción de las bases neurobiológicas en la etiología de estos disturbios, de los factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes y su impacto en las poblaciones brasilera y a nivel mundial, mediante la exposición de contundentes datos epidemiológicos. La clasificación y el detalle de los criterios diagnósticos de estos desórdenes, permiten al lector tener un acceso rápido y sistemático a las últimas informaciones disponibles en torno a ellos. Más adelante se exponen las manifestaciones clínicas, curso y pronóstico de la anorexia nerviosa, de la bulimia nerviosa, de la compulsión alimentaria periódica (*binge eating disorder*) y del síndrome del comer nocturno. Reserva espacios para desarrollar los trastornos alimentarios en el hombre y en la infancia y plantea la situación de gravidez en este tipo de afecciones. También incluye las comorbilidades psicopatológicas y las complicaciones médicas secundarias a estas dolencias. Finalmente, son descritas las diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo la aproximación médica, nutricional, farmacológica y psicoterapéutica.

Referente a la obesidad, los diferentes apartados tratan el concepto epidemiológico como patrón de salud pública, los criterios diagnósticos y de evaluación, tanto en la adultez como en la infancia, así como su patogenia y los distintos factores etiológicos. Del mismo modo, consideran los prejuicios relacionados con la condición de obesidad, el síndrome de ovarios poliquísticos, la apnea obstructiva del sueño y los riesgos cardiovasculares; fenómenos todos asociados en coexistencia y observables en pacientes obesos. Desde un punto de vista terapéutico, mencionan el cuidado nutricional, la terapia comportamen-

tal, la cirugía bariátrica y la importancia de la actividad física en el control del sobrepeso.

Los méritos de las autoras son varios. Aparte de constituir un modelo ejemplar de trabajo en equipo multidisciplinario, conformado por psiquiatras, pediatras, ginecólogos, gastroenterólogos, endocrinólogos, neumólogos, epidemiólogos, psicobiólogos, psicólogos nutricionistas y educadores físicos; ellas han recopilado de manera magistral y lúcida, un rico material que toca exclusivas e interesantes aristas de las patologías alimentarias y de la obesidad, que permite acceder a la información en una consulta ágil y práctica, escrita a la vez en un lenguaje fácil y amigable.

Por otra parte, este manual representa una actualización y una sistematización extraordinariamente didáctica de perspectivas muy bien elegidas para cualquier estudiante de pregrado, interno, residente de postítulo o profesional relacionado con el área de la salud, ya sea mental, de otra especialidad, o de atención primaria, que lo constituye también en un provechoso recurso de educación médica continua.

Además, las materias tratadas en este compendio poseen la virtud de haber emanado de la institución a la cual pertenecen, lo que les otorga la ventaja de estar adaptadas a las circunstancias pragmáticas de la salud cotidiana, apoyadas en las propias experiencias y observaciones, que por supuesto son novedosas y distintas a las orienta-

ciones concebidas por los expertos internacionales, principalmente anglosajones. Es así como el contexto de la realidad brasilera adquiere valor para nuestro quehacer clínico y académico, ya que se aproxima mucho más al escenario sudamericano, y, por ende, a nuestra propia contingencia.

Es un hecho sumamente positivo y valioso, que con el transcurrir del tiempo vayan surgiendo cada vez más, textos científicos serios elaborados en países latinoamericanos, que hablen de su privativa y característica idiosincrasia y muestren su individual esencia y originalidad. Tal ha sido la tarea propuesta por el editor de la serie; en este caso la responsabilidad ha recaído en la idónea persona de Nestor Schor, Pro-rector de Postgrado y Pesquisa y Profesor Titular de la Disciplina de Nefrología del Departamento de Medicina de la Universidad Federal de Sao Paulo (UNIFESP), Escuela Paulista de Medicina (EPM), Titular de la Academia Brasileira de Ciencias (ABC) y de la Academia Nacional de Medicina (ANM).

En honor al arduo esfuerzo y meticulosa perseverancia de todas las personas involucradas en el logro exitoso de esta publicación, no podemos dejar de mencionar al respecto, las famosas palabras de Johann Wolfgang von Goethe:

“No basta saber, se debe también aplicar. No es suficiente querer, se debe también hacer”.

ROSA BEHAR-ASTUDILLO

Guías de medicina ambulatoria y hospitalaria de UNIFESP/EPM: Psiquiatría

Autores: Escuela Paulista de Medicina, Universidad Federal del Estado de Sao Paulo, Brasil.

Editor de

la serie: Nestor Schor

Editorial: Editora Manole Ltda. Brasil, 2002.

Este es un manual de Psiquiatría editado por Nestor Schor, pro-rector de postgrado e investigación, y profesor titular en el departamento de Medicina en la muy prestigiada Escuela Paulista de Medicina (UNIFESP). La coordinación del manual estuvo a cargo de cuatro académicos del correspondiente departamento de Psiquiatría (Jair de Jesús Mari, Dense Razzouk, María Fernanda Tourinho Peres y José Alberto del Porto), contando con la colaboración adicional de veintiséis autores para la elaboración de 21 importantes capítulos de la materia, presentados en 256 páginas.

En la elaboración del presente manual se ha escogido los temas de mayor importancia y actualidad en la práctica clínica de la Psiquiatría ambulatoria y de hospitalización, tratándolos en forma sistematizada, resumida y actualizada. Su presentación es muy didáctica para los estudiantes de pre-grado y de positiva ayuda para los psiquiatras jóvenes en formación (internos, residentes, postítulos), así como de evidente utilidad

práctica como ayuda memoria y actualización, para los psiquiatras ya formados, sujetos a la educación continua. Además, este manual también puede servir para orientar al clínico general destacado en la atención primaria extra-hospitalaria, cuando tenga que enfrentar patología psiquiátrica de urgencia.

A partir de una revisión epidemiológica, se continúa con los principales síndromes neuróticos, seguido de diversos trastornos de conducta relacionados con abuso de sustancias y drogas, algunos trastornos de la alimentación, principales síndromes psicóticos y una revisión actualizada de los principales fármacos utilizados en Psiquiatría.

La orientación de los autores es amplia, abarcativa y práctica. La presentación está muy bien sistematizada y resumida. Se puede considerar de mucha utilidad para, ubicar al clínico en situaciones de emergencias.

Si cabe una reflexión crítica, podría parecer que ciertos temas clínicos más difíciles de abordar (como son los trastornos graves de personalidad, las perversiones, la patología psicosomática, los trastornos de la vida sexual, los problemas de pareja y de familia), al no estar suficientemente considerados pudieran parecer menos importantes o más graves. Igualmente, la mención sumaria de diferentes técnicas y métodos psicoterapéuticos, podría aparecer a veces como un saludo a la bandera que arriesga no ponderar -en comparación con el empleo de los psicofármacos- las dificultades y complejidades de dicha materia. Pero estas consideraciones, de ninguna manera disminuyen el mérito de la presente "Guía" Psiquiátrica. Sería muy útil traducirla al castellano para facilitar su lectura al difundirla en nuestro medio.

HERNÁN DAVANZO C.

Instrucciones para los Autores

(actualizadas en diciembre de 2004)

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 2001, disponibles en su versión en español 2003 en: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>). 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 (peer review) 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 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 la revista de cada año.
3. **Forma de envío del material.**- Deben remitirse tres copias idénticas del trabajo en su versión definitiva en forma impresa (incluyendo tres originales de tablas y figuras), además de una copia electrónica en un diskette de 3,5” o vía correo electrónico, usando programa Microsoft Word, versión para PC. Se solicita a los autores conservar copia de su trabajo. La forma impresa deberá tener el siguiente formato: papel blanco, tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), hojas numeradas ángulo superior derecho, empezando por la página del título, sin membretes, escrito sólo por un lado, márgenes de 3 cm en todos sus bordes, doble espacio, letra de 12 puntos Times New Roman y justificada a la izquierda. La extensión del texto considera límites máximos según el tipo del trabajo: artículos de revisión hasta 15 páginas, trabajos de investigación hasta 12 páginas, casos clínicos hasta 6 páginas (agregándoles hasta 2 Tablas y 2 Figuras) y no más de 20 referencias. Las cartas al Editor no deben exceder 3 páginas, incluyendo hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.
4. **Página inicial.**- Se escribirá el título del trabajo en forma breve pero informativa, en español e 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, análisis o 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 debe ser “estructurado” incluyendo explícitamente: introducción, método, resultados y conclusiones. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores deben proponer 3 a 10 palabras clave o *key words* (en español e inglés), que deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (*Medical Subjects Headings*). Se recomienda a los autores que proporcionen 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 2000 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, pero en los artículos de observación y experimentales se recomienda el empleo de secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. 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, describalas 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. Numere 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 (Ejs: gráficos, radiografías, registro EEG y EMG, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Envíe 3 reproducciones fotográficas de cada Figura, en blanco y negro, en tamaño 9 x 12 cm. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta. En el respaldo de cada fotografía debe anotarse, con lápiz de carbón o en una etiqueta pegada, el número de la Figura, el nombre del autor principal, y una flecha indicando su orientación espacial. 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. Envíe las Figuras protegidas en un sobre grueso de tamaño apropiado. Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato. Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas, no como fotocopias. 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. 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 standard*

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 nominarse 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 audiovisual*

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

b. *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 2001. Disponible en URL: <http://www.icmje.org/>

12. Agradecimientos.- Expresar 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. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, con cambios sustantivos, los Editores podrán pedir que los autores renueven la Declaración de responsabilidad de autoría. Para informarse sobre el concepto de conflicto de intereses se sugiere consultar *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2004; 42: 7-36.

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 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 permiten la necesaria reducción en la imprenta. Se adjuntan 3 ejemplares de c/u.
8. Si se reproducen tablas o figuras de otras publicaciones, 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» anote personalmente todas las letras de códigos que designan/identifican mi participación en este trabajo, elegidas de la Tabla siguiente:

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 convenientes.

NOMBRE Y FIRMA DE CADA AUTOR, CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

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

Fecha:

**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) puede 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.

Para informarse sobre el concepto de conflicto de intereses y el sentido de la declaración solicitada, se sugiere consultar Rev Chil Neuro-Psiquiat 2004; 42: 7-36

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 declaro posibles conflictos de intereses
Los autores no declararon posibles conflictos de intereses*

Si bien este 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>

Editorial Neurological Subspecialties	Editorial Subespecialidades en Neurología
Original Articles Childhood maltreatment as a risk factor for posttraumatic stress disorder in the adulthood	Artículos Originales Maltrato infantil como factor de riesgo de trastorno por estrés posttraumático en la adultez
Genetic of Violence	Genética de la Violencia
Emotion regulation and psychopathology	Regulación emocional y psicopatología
Neuropsychological assesment in schizophrenia	Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia
Meningovascular aspergillosis: Case report	Aspergilosis meningovascular: Caso clínico
Paper Club Low grade glioma	Club del Artículo Gliomas de bajo grado:
Update Note Motor complications and neurotoxicity associated with levodopa use in Parkinson disease	Nota de Actualización Consideraciones sobre las complicaciones motoras y neurotoxicidad de la levodopa en la enfermedad de Parkinson
Images in Neurology Magnetic resonance imaging in multiple system atrophy	Imágenes en Neurología Resonancia nuclear magnética en atrofia multisistémica
Historical Note	Reseña Histórica
Book Review	Comentario de Libro