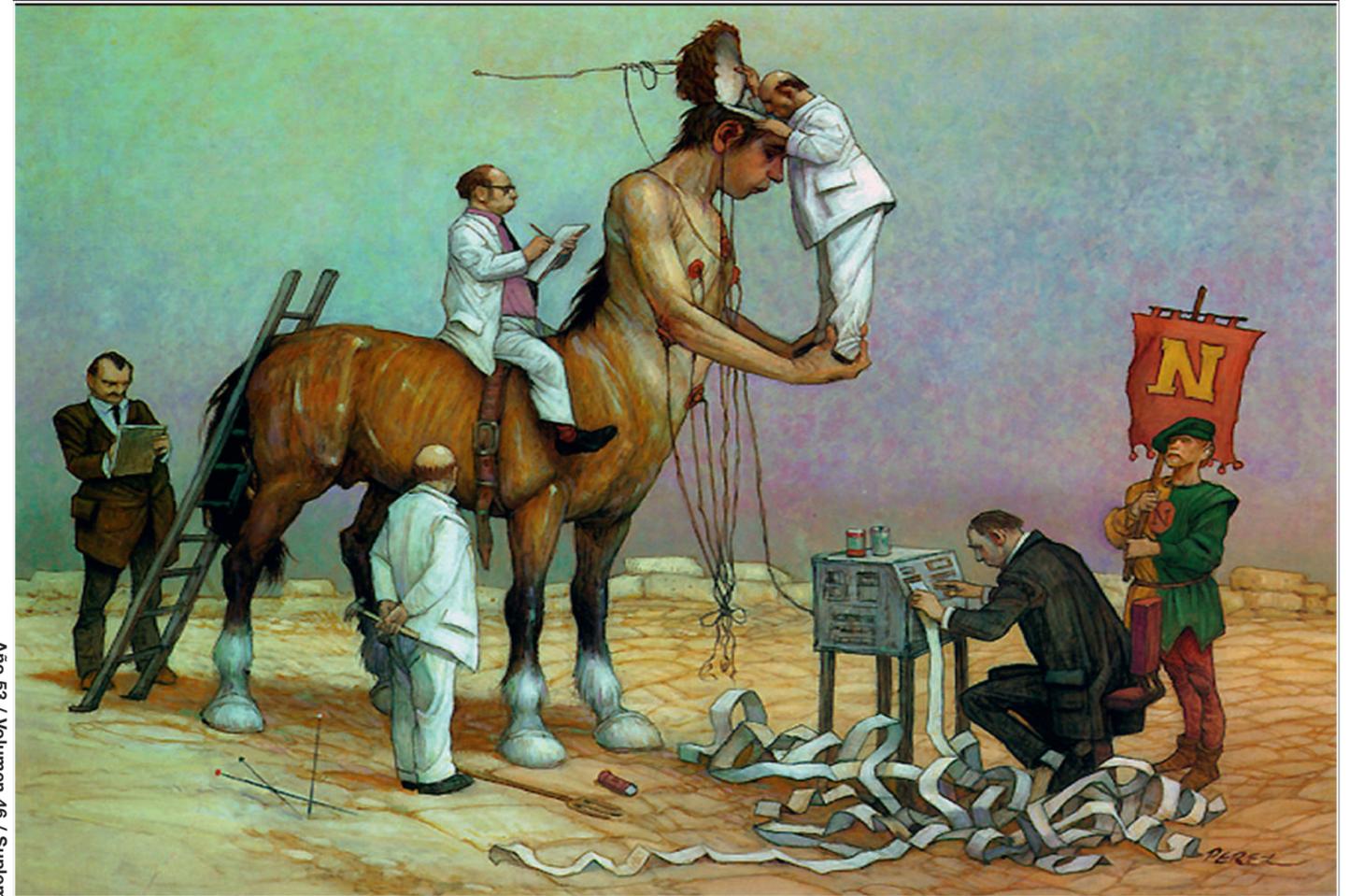


# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

Año 53 / Volumen 46

Suplemento 1 / Octubre 2017



Neuropsiquiatría

[www.elsevier.es/rcp](http://www.elsevier.es/rcp)

[www.psiquiatria.org.co](http://www.psiquiatria.org.co)

ISSN: 0034-7450

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE  
PSIQUIATRÍA  
**ACAP**



# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA



Publicación trimestral de la Asociación  
Colombiana de Psiquiatría

Fundada en 1964

www.psiquiatria.org.co

© Copyright 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría

## La Revista Colombiana de Psiquiatría está indexada en:

PsycINFO, SciELO, DOAJ, REDALYC, PSICODOC, Pubindex (categoría A1), EBSCO, Banco Nacional de Datos en Salud y Ciencias Biomédicas, Periódica, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs), Latindex, Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (Imbiomed) y Catálogo BIBLOS.

## Correspondencia:

Cra. 18 No. 84-87, Of. 403  
Bogotá, Colombia  
Tels.: (571) 2561148, 8016691; fax: 2563549  
revista@psiquiatria.org.co



## Edición:

Elsevier España, S.L.U.  
Av. Josep Tarradellas, 20-30  
08029 Barcelona (España)  
Zurbano, 76  
28010 Madrid (España)

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Revista Colombiana de Psiquiatría con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Asociación Colombiana de Psiquiatría tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Disponible en internet: www.elsevier.es/rcp

**Tarifa de suscripción anual online** 65,06 € (IVA incluido).

## Atención al cliente

Elsevier España, S.L.U.  
Av. Josep Tarradellas, 20-30  
08029 Barcelona (España)  
Tel. 902 888 740

**Correo electrónico:** suscripciones@elsevier.com

**Protección de datos:** Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## Impresión

Editorial Kimpres Ltda.

Esta revista está hecha con papel sin ácido

ISSN: 0034-7450

## Director-Editor

Carlos A. Palacio A. (Universidad de Antioquia)

## Comité Editorial

César Augusto Arango Dávila, MD, PhD  
Rubén Ardila, PhD  
Jaime Eduardo Bernal, MD, PhD  
Antonio Bulbena Vilarrasa, MD, MSc España  
Gerardo Campo Cabal, MD, MMED  
Carlos Gómez-Restrepo, MD, MSc

María Isabel Gutiérrez, MD, MSc, PhD  
Carlos López Jaramillo, MD, MSc, PhD  
Iván Darío Montoya, MD, MSc Estados Unidos  
Carlos Palacio Acosta, MD, Maestría  
María Nelcy Rodríguez, Bioestadística, MPH  
Maritza Rodríguez Guarín, MD, Maestría

## Comité Científico Nacional

Gonzalo Arboleda (Universidad del Rosario)  
Ricardo De la Espriella Guerrero (Universidad Juan N. Corpas)  
Franklin Escobar Córdoba (Universidad Nacional)  
Carlos Filizzola Donado (Universidad Javeriana)  
Marco Fierro Urresta (Universidad del Rosario)  
Álvaro Franco Zuluaga (Universidad del Bosque)  
Jenny García Valencia (Universidad de Antioquia)  
José Antonio Garcandía Imaz (Universidad Javeriana)  
Luis Eduardo Jaramillo González (Universidad Nacional)  
Diana Matallana Eslava (Universidad Javeriana)  
Alexánder Pinzón Amado (Universidad Industrial de Santander)  
Hernán Rincón Hoyos (ICESI)  
Juan Carlos Rivas (Universidad del Valle)  
Germán Rueda Jaimes (Universidad Autónoma de Bucaramanga)  
Ricardo Sánchez Pedraza (Universidad Nacional)  
César Sánchez Vergara (Universidad de Cartagena)  
Miguel Uribe Restrepo (Universidad Javeriana)

## Comité Científico Internacional

Sergio Aguilar-Gaxiola (Estados Unidos)  
Renato Alarcón (Estados Unidos)  
Victoria Arango (Estados Unidos)  
Shrikant Bangdiwala (Estados Unidos)  
Germán Berríos (Reino Unido)  
Javier I. Escobar (Estados Unidos)  
José de León (Estados Unidos)  
Paola Leone Campo (España)  
Fernando Lolas (Chile)  
Manuel Martín (España)  
Juan Mezzich (Estados Unidos)  
Ricardo Millán-González (Costa Rica)  
Robert Schwartz (Estados Unidos)  
Mauricio Sierra-Siegerd (Reino Unido)  
Sergio Strejilevich (Argentina)  
Rebecca Syed (Reino Unido)  
Marta Torrens (España)  
Mark Underwood (Estados Unidos)  
Benjamín Vicente (Chile)  
Eduard Vieta (España)  
Milton Wainberg (Estados Unidos)

## Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Psiquiatría 2017-2018

**Presidente:** Juan Ángel Isaac Llanos

**Vicepresidente:** Henry García Moncaleano

**Tesorero:** Carlos López Jaramillo

**Tesorero suplente:** José Manuel Santacruz Escudero

**Secretaria:** Natalia Sánchez Díaz

**Vocales:** Germán Eduardo Rueda Jaimes, Jaider Barros, Carlos Molina,  
Hernán Rincón Hoyos, Juan Carlos Rojas

**Representante de programas de postgrados de psiquiatría:** Rodrigo N. Córdoba Rojas

**Representante nacional de residentes:** María Angélica Botero

**Revisor fiscal:** Jaime Calderón

**Suplente del revisor fiscal:** Alejandro Calderón

## Directores anteriores

Ricardo Azuero (1964-1965)  
Humberto Rosselli (1966-1970; 1971-1979)  
Alejandro Pinto (1970-1971)  
Rafael Salamanca (1979-1983)  
Roberto Chaskel (1983-1994)  
Carlos Arteaga (1994-2002)  
Carlos Gómez-Restrepo (2003-2012)



Revista Colombiana de Psiquiatría • Volumen 46 • Suplemento 1 • 2017

## CONTENIDO

### Neuropsiquiatría

#### Editorial

Hacia una validación del territorio híbrido neuropsiquiátrico

Jose Fernando Muñoz Zúñiga ..... 1

#### Artículos originales

Catatonia y delirium: síndromes que pueden confluir en el paciente neuropsiquiátrico

Andrés Felipe Pérez-González, Mariana Espinola-Nadurille y Jesús Ramírez-Bermúdez ..... 2

Tratamiento farmacológico de la apatía en la enfermedad de Parkinson: revisión sistemática de la literatura

Jorge Carlos Holguín Lew, Jessica Caamaño Jaraba, Alejandra Gómez Alzate, Catalina Hidalgo López,  
Daniel Felipe Marino Mondragón, Sebastián Restrepo Moreno y Liz Evelin Rico Abella ..... 9

#### Artículos de revisión

An International Curriculum for Neuropsychiatry and Behavioural Neurology

Perminder Sachdev y Adith Mohan ..... 18

Neuropsychiatry: Towards a Philosophy of Praxis

Jesús Ramirez-Bermudez, Rodrigo Perez-Esparza, Luis Carlos Aguilar-Venegas y Perminder Sachdev ..... 28

La cognición social y su contribución a la rehabilitación de los trastornos de la conducta por traumatismo craneal

José Ignacio Quemada, Olga Rusu y Paola Fonseca ..... 36

Los múltiples rostros del síndrome orbitofrontal

Jose Fernando Muñoz Zúñiga ..... 43

Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas

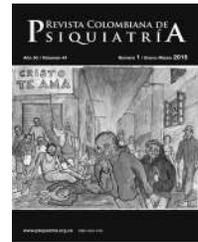
Luisa Fernanda Ahunca Velásquez ..... 51

Neuropsiquiatría de los trastornos del movimiento

Juan Manuel Orjuela-Rojas, Gustavo Adolfo Barrios Vincos y Melisa Alejandra Martínez Gallego ..... 59

Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad

Juliana Galindo, Juan Felipe Mier, Carlos Alberto Miranda y Juan Carlos Rivas ..... 69



Revista Colombiana de Psiquiatría • Volume 46 • Supplement 1 • 2017

## CONTENTS

### Neuropsiquiatría

#### Editorial

- Towards a validation of the hybrid neuropsychiatric territory  
*Jose Fernando Muñoz Zúñiga* ..... 1

#### Original Articles

- Catatonia and Delirium: Syndromes that may Converge in the Neuropsychiatric Patient  
*Andrés Felipe Pérez-González, Mariana Espinola-Nadurille and Jesús Ramírez-Bermúdez* ..... 2
- Pharmacological Treatment of Apathy in Parkinson's Disease: a Systematic Review of the Literature  
*Jorge Carlos Holguín Lew, Jessica Caamaño Jaraba, Alejandra Gómez Alzate, Catalina Hidalgo López, Daniel Felipe Marino Mondragón, Sebastián Restrepo Moreno and Liz Evelin Rico Abella* ..... 9

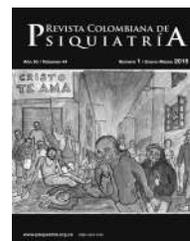
#### Reviews / Updating Articles

- An International Curriculum for Neuropsychiatry and Behavioural Neurology  
*Perminder Sachdev and Adith Mohan* ..... 18
- Neuropsychiatry: Towards a Philosophy of Praxis  
*Jesús Ramírez-Bermudez, Rodrigo Perez-Esparza, Luis Carlos Aguilar-Venegas and Perminder Sachdev* ..... 28
- Social Cognition and its Contribution to the Rehabilitation of Behavioural Disorders in Traumatic Brain Injury  
*José Ignacio Quemada, Olga Rusu and Paola Fonseca* ..... 36
- The Many Faces of Orbitofrontal Syndrome  
*Jose Fernando Muñoz Zúñiga* ..... 43
- Beyond Cognitive Impairment: Neuropsychiatric Symptoms in Neurodegenerative Dementias  
*Luisa Fernanda Ahunca Velásquez* ..... 51
- Neuropsychiatry Of Movement Disorders  
*Juan Manuel Orjuela-Rojas, Gustavo Adolfo Barrios Vincos and Melisa Alejandra Martínez Gallego* ..... 59
- Neurosyphilis: an Age-old Problem that is Still Relevant Today  
*Juliana Galindo, Juan Felipe Mier, Carlos Alberto Miranda and Juan Carlos Rivas* ..... 69



# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



## Editorial

# Hacia una validación del territorio híbrido neuropsiquiátrico



## Towards a validation of the hybrid neuropsychiatric territory

El siglo XX presenció movimientos pendulares epistemológicos que guiaron la praxis psiquiátrica, tanto desde extremos de reduccionismo psicológico hasta reduccionismos biológicos. Han pasado ya más de treinta años desde el apogeo de la psiquiatría dinámica, especializada en la búsqueda de una hermenéutica de los síntomas mentales; y ahora, bien entrados en el siglo XXI atrás queda también la llamada «década del cerebro» que vio surgir una avalancha de conocimiento neurocientífico y psicofarmacológico que cambió la comprensión de las bases biológicas de los síntomas mentales. Por su parte, académicos como Germán Berrios han difundido el modelo de síntomas mentales de la escuela de Cambridge, que impresiona por su refinamiento y capacidad de síntesis: los síntomas mentales serían constructos híbridos, con núcleos de disfunción neurobiológica que son recubiertos, en mayor o menor grado, por un caparazón hermenéutico que no puede dejar de lado la vivencia subjetiva del síntoma ni la estructura de personalidad o el contexto histórico-cultural en el que toma lugar. El tiempo parece entonces apropiado para un nuevo suplemento de Neuropsiquiatría; en la década transcurrida desde el último suplemento dedicado al campo en la Revista Colombiana de Psiquiatría el avance en el entendimiento de los síntomas mentales y sus bases neurobiológicas ha continuado su ritmo azaroso; además, hay una nueva generación de neuropsiquiatras en el país que busca difundir en qué consiste el quehacer neuropsiquiátrico, no como un movimiento reduccionista de las complejidades de la psicopatología humana sino como una subespecialidad de la Psiquiatría por derecho propio; y que

cree que las herramientas tomadas de áreas como la neuroanatomía, la neuropsicología, la psicofarmacología y las neuroimágenes pueden contribuir a enriquecer el ejercicio clínico en los pacientes con síntomas mentales, en particular los síntomas secundarios a diferentes tipos de alteraciones neurológicas.

Siguiendo esa línea, los artículos del presente volumen se pueden agrupar en dos, aquellos dedicados a pensar el quehacer neuropsiquiátrico y aquellos dedicados a profundizar en algunos cuadros a menudo encontrados en la práctica clínica. Para este suplemento hemos contado con la fortuna de haber obtenido respuesta por parte de los autores invitados, tanto nacionales -los doctores Rivas y Holguín, que aportan su experiencia en la práctica clínica- como internacionales -el doctor Sachdev, el doctor Quemada y el doctor Jesús Ramírez Bermúdez, este último maestro en Neuropsiquiatría de varios de nosotros-. A todos ellos y al doctor Carlos Palacio les estamos gratamente agradecidos por su disposición y tiempo en este proyecto. La historia de la Neuropsiquiatría en el país espera a sus arquitectos.

Jose Fernando Muñoz Zúñiga

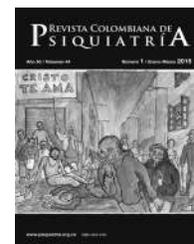
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: lucasdeuforia@hotmail.com

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.09.001>



## Artículo original

# Catatonía y delirium: síndromes que pueden confluir en el paciente neuropsiquiátrico<sup>☆</sup>



Andrés Felipe Pérez-González<sup>a,\*</sup>, Mariana Espinola-Nadurille<sup>b</sup>  
y Jesús Ramírez-Bermúdez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Unidad de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS, Ciudad de México, México

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 17 de junio de 2017

## Palabras clave:

Catatonía

Delirium

Clínica

Desenlace

Tratamiento

## RESUMEN

**Introducción:** La catatonía y el delirium son 2 síndromes diferentes e independientes. La catatonía es un síndrome psicomotor asociado a una variedad de enfermedades de diferentes causas médicas y está caracterizado por ausencia de actividad, inducción de posturas pasivas contra gravedad, la oposición o ausencia de respuesta ante estímulos externos, flexibilidad cética, estereotipias, manierismos y ecofenómenos, entre otros. El delirium se caracteriza por alteraciones de la conciencia y cognitivas, principalmente atención y orientación, habitualmente de aparición aguda, que tiende a fluctuar durante el día y con evidencia de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad, una intoxicación o la abstinencia de alguna sustancia. A pesar de las diferencias y que las clasificaciones excluyen la posibilidad de que estos síndromes puedan presentarse juntos, varios reportes de casos y estudios en grupos de pacientes han planteado que pueden darse las 2 condiciones conjuntamente.

**Material y métodos:** En el presente estudio se detectó a 16 pacientes hospitalizados en quienes concomitaban ambos síndromes, identificados mediante la escala *Delirium rating scale-R* (DRS-98) y la escala de Bush y Francis de Catatonía (BFCRS).

**Resultados:** Se siguió el desenlace durante la hospitalización y su condición clínica al egreso. Estos pacientes en su mayoría tenían diagnósticos neurológicos, tuvieron una hospitalización larga, requirieron tratamiento con antipsicóticos y benzodiacepinas y sufrieron frecuentes complicaciones.

**Conclusiones:** Catatonía y delirium son síndromes que pueden presentarse al mismo tiempo, lo que lleva a que los pacientes tengan peor desenlace y mayor riesgo de complicaciones.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> El artículo se extrae de la tesis «Catatonía y delirium en pacientes neuropsiquiátricos: frecuencia, fenomenología y desenlace clínico», presentada para optar al título en Neuropsiquiatría en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México en el año 2015.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: perandres@gmail.com (A.F. Pérez-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.009>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Catatonia and Delirium: Syndromes that may Converge in the Neuropsychiatric Patient

### A B S T R A C T

Keywords:  
Catatonia  
Delirium  
Symptoms  
Outcome  
Treatment

**Introduction:** Catatonia and delirium are two different and independent syndromes. Catatonia is a psychomotor syndrome associated with a variety of diseases of different medical causes and is characterised by lack of activity, induction of passive postures against gravity, opposition or absence of response to external stimuli, waxy flexibility, stereotypies, mannerisms and echophenomena. Delirium is characterised by consciousness and cognitive alterations, mainly attention and orientation and usually of acute onset, which tend to fluctuate during the day and with evidence that the alteration is a direct physiological consequence of a disease, intoxication or substance withdrawal. Despite the differences and the fact that the classifications exclude the possibility that these syndromes may manifest together, several case reports and studies in groups of patients have postulated that the two conditions can occur together.

**Material and methods:** In this study we identified 16 hospitalised patients who experienced both syndromes at the same time as confirmed by the Delirium Rating Scale-Revised (DRS-98) and the Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS).

**Results:** Patient outcome was followed during hospitalisation and the patients' clinical condition upon discharge. These patients had mostly neurological diagnoses, long hospital stays, required treatment with antipsychotics and benzodiazepines and had frequent complications.

**Conclusions:** Catatonia and delirium are syndromes that can present at the same time, resulting in worse patient outcome and an increased risk of complications.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La catatonia es un síndrome neuropsiquiátrico psicomotor con una combinación de síntomas mentales, motores, conductuales y autonómicos que se observa en enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otros tipos médicos, así como tras la administración de algunos fármacos<sup>1</sup>. Es un diagnóstico sindrómico de una variedad de trastornos de movimientos y conductas anormales, como estereotipias, manierismos, flexibilidad cérea, enlentecimiento psicomotor y escasa reactividad al medio, y también conductas complejas como obediencia automática, ecolalia, ecopraxia, verbigeración, mutismo y negativismo.

El delirium es un síndrome neurocognitivo generalmente de inicio abrupto y curso fluctuante, con síntomas cognitivos prominentes que incluyen deterioro de la atención y la conciencia, así como otros posibles déficit de memoria, orientación, lenguaje, habilidades visuoespaciales y percepción. Requiere probar que la alteración es una consecuencia directa de otra condición médica o la exposición a una sustancia que haya producido toxicidad<sup>2</sup>. En el delirium, además de los cambios cognitivos, se puede observar alteraciones psicomotoras como: hipoactividad, hiperactividad, incremento o disminución en la producción del lenguaje, incremento del tiempo de reacción, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, agresividad o combatividad.

La catatonia es un síndrome inespecífico asociado a condiciones como la esquizofrenia, los trastornos afectivos, las

encefalitis virales o autoinmunitarias, la epilepsia, los accidentes cerebrovasculares y los medicamentos neurolépticos, entre otros<sup>3</sup>. Actualmente el diagnóstico de catatonia sigue siendo clínico. Con el fin de mejorar la identificación del síndrome, se han elaborado diversos instrumentos diagnósticos que evalúan la catatonia de manera estandarizada. El instrumento más utilizado es la escala de Catatonia de Bush Francis (BFCRS), que es de gran ayuda debido a que en la evaluación de la catatonia el error más frecuente es la omisión: no realizar la evaluación por la falsa creencia de que, para que un paciente tenga catatonia, se debe observar mutismo, inmovilidad y adopción de alguna postura extraña. Los síntomas catatónicos pueden persistir a lo largo del día, pero también pueden ser fluctuantes. El estupor puede intercalarse con la excitación, y en ocasiones su asociación con síntomas afectivos y psicóticos floridos que acaparan la atención del examinador pueden desviar la atención de los síntomas motores y enmascarar el síndrome catatónico.

Las causas del delirium son múltiples y pueden incluir exposición a un tóxico o un agente infeccioso, trastornos metabólicos o nutricionales, traumatismos, fiebre o convulsiones. La variedad de situaciones que causan estos estados confusionales es tanta que ha sido difícil establecer una sola vía fisiopatológica común<sup>4</sup>. El diagnóstico de delirium también se hace clínicamente con base en la información del expediente clínico, el examen físico y mental y la revisión de exámenes fisiológicos y de laboratorio. La característica más importante es un cambio agudo conductual o cognitivo respecto al basal del paciente, información que se puede obtener

de los familiares, los amigos o el equipo médico que evalúa el paciente. Hay muchas herramientas de cribado y diagnósticas disponibles para evaluar la presencia, la ausencia y la gravedad del delirium. Herramientas tales como la *Delirium Rating Scale-R (DRS-98)* es en general más válida cuando lo usan expertos clínicos o evaluadores entrenados<sup>2</sup>. Es común que haya fluctuaciones en la gravedad de los síntomas y en el nivel de alerta, lo que puede hacer que el cuadro clínico cambie durante el día y cause confusión en el diagnóstico. Los síntomas casi siempre son peores en la tarde y en la noche.

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un método terapéutico muy seguro y eficaz para la catatonía, y se ha descrito como el mejor tratamiento para este síndrome<sup>5</sup>. Las benzodiazepinas también han mostrado eficacia a corto plazo. En los casos en que no hay respuesta a las benzodiazepinas, está indicada la TEC de no haber contraindicaciones para su uso. También se ha recomendado el uso concomitante de ambas terapias, debido a sus sinergias<sup>6</sup>. Es importante enfatizar que, para la catatonía maligna (CM) o el síndrome neuroléptico maligno (SNM), la TEC es de primera elección. Los agentes dopaminérgicos como la bromocriptina y la amantadina se han utilizado eficazmente en SNM y son de elección cuando la TEC puede implicar mayores riesgos para el paciente<sup>7</sup>.

El tratamiento del delirium es la corrección de la causa médica que lo está causando. Las intervenciones farmacológicas para el manejo sintomático se realizan para el manejo de la agresividad, agitación, inquietud motora, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, alteraciones sensorio-perceptivas, delirios, labilidad afectiva y para alterar el curso del delirium. Los medicamentos que se han mostrado más costo-efectivos y mejores clínicamente son los antipsicóticos, considerados el estándar de tratamiento<sup>8</sup>. Por su alta potencia, bajo riesgo de sedación, pérdida de metabolitos activos y variedad de presentaciones, el haloperidol es el medicamento preferido<sup>8</sup>. Otros estudios en general han encontrado que los antipsicóticos atípicos son tan efectivos como el haloperidol para el tratamiento sintomático<sup>8</sup>. No se ha demostrado la utilidad de las benzodiazepinas e incluso pueden estar contraindicadas en el delirium, ya que pueden empeorar la confusión. Se reservan solo para casos de abstinencia de alcohol o de las propias benzodiazepinas o cuando el paciente requiera sedación intensa o los antipsicóticos estén contraindicados.

Las clasificaciones actuales señalan que las 2 entidades son mutuamente excluyentes. Los criterios de catatonía señalan que no puede darse en el contexto de delirium. Sin embargo, la clasificación de los subtipos de delirium tiene que ver con conductas motoras y dan lugar a los tipos hipoactivo, hiperactivo o mixto. Algunos de los síntomas presentan solapamiento con el síndrome catatónico, como la agitación, el negativismo, la letargia, el retraimiento y la postura fija, entre otros, por la cual es importante explorar con más detalle la relación entre ambos síndromes. Este trabajo pretende estudiar a pacientes con ambos síndromes (catatonía y delirium) y evaluar el desenlace mientras los pacientes permanecieron hospitalizados. El mejor conocimiento de la relación entre estos 2 síndromes es importante para delimitar mejor los criterios entre una y otra, abrir la puerta a nuevas clasificaciones y mejorar el diagnóstico y tratamiento farmacológico de ambas entidades.

## Material y métodos

Se seleccionó a todos los pacientes con diagnóstico tanto de catatonía como de delirium atendidos en el Servicio de Hospitalización del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) desde el 1 de abril hasta el 30 de septiembre de 2014. El muestreo fue de tipo no probabilístico de casos consecutivos. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con enfermedad neurológica o psiquiátrica atendidos en el INNN entre abril y septiembre del 2014, diagnóstico de catatonía según la escala *Bush and Francis catatonía rating scale (BFGRS)*, con 4 puntos en la subescala de diagnóstico, y diagnóstico de delirium según una *DRS-R-98* completa  $\geq 18$  puntos. Médicos psiquiatras entrenados para ello aplicaron las escalas. Además se revisó con detalle las historias clínicas de ingreso de los pacientes y se descartó que los síntomas se explicaran por otros síndromes u otras razones médicas.

Los criterios de exclusión fueron: estado vegetativo persistente, estado apático, mutismo acinético, estado de mínima conciencia y presencia de otras enfermedades neurológicas que explicaran mejor el cuadro clínico. Se entregó a todos los familiares responsables del paciente un consentimiento informado aceptando participar en la investigación. Previamente el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 20. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las variables numéricas.

Se dio seguimiento a los pacientes durante la hospitalización aplicándoles repetidamente ambas escalas para conocer la evolución, y se registraron el número de días que permanecieron hospitalizados, los medicamentos que requirieron, las complicaciones y el estado clínico al egreso.

## Resultados

En total, 16 pacientes tenían ambos síndromes. En la tabla 1 se detallan las características demográficas de estos pacientes. La mayoría de los pacientes eran jóvenes, con una media de edad de 31,56 años. Casi todos eran varones, solteros y de estrato socioeconómico 1 o 2.

La mayoría de las causas de la catatonía y el delirium eran neurológicas. Los diagnósticos de los pacientes se resumen en la tabla 2. La tabla 3 muestra las complicaciones que se presentaron en este grupo de pacientes.

En cuanto a la estancia hospitalaria, estuvo entre 13 y 76 días. El 75% de los pacientes tuvieron al menos 32 días de hospitalización. Las tablas 4 y 5 muestran otros desenlaces de los síntomas y el tratamiento. Todos los pacientes requirieron para el tratamiento tanto benzodiazepinas como antipsicóticos e incluso algunos recibieron estimulantes. Solo 1 paciente requirió TEC y 5 requirieron plasmáferesis.

El 75% de los pacientes presentaron entre 5 y 10 ítems de la BFGRS. Los más frecuentes fueron estupor o inmovilidad, 16 (100%); rigidez, 14 (87,5%), y mutismo, mirada fija y postura/catalepsia, 13 (82,5%). En la escala de delirium DRS-98, el 50% de los pacientes obtuvieron entre 18 y 27 puntos, y el máximo fue 36. Se presentaron con más frecuencia (100%)

**Tabla 1 – Características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de catatonía y de delirium**

Variable	Pacientes, n (%)
<b>Sexo</b>	
Varones	14 (87,5)
Mujeres	2 (12,5)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	10 (62,5)
Casado	5 (31,3)
Separado	1 (6,3)
<b>Nivel socioeconómico</b>	
Estrato 1	5 (31,3)
Estrato 2	8 (50,0)
Estrato 3	3 (18,8)
<b>Escolaridad</b>	
Analfabetos	1 (6,3)
Primaria incompleta	2 (12,5)
Primaria completa	1 (6,3)
Secundaria incompleta	2 (12,5)
Secundaria completa	2 (12,5)
Educación media superior	5 (31,3)
Educación superior	3 (18,8)

**Tabla 2 – Diagnósticos neurológicos de los pacientes con catatonía y delirium**

Diagnóstico	Pacientes, n (%)
Catatonía maligna por neurolepticos	1 (6,2)
Epilepsia	1 (6,2)
Encefalitis de posible etiología viral	12 (75,0)
Tuberculosis del sistema nervioso central	1 (6,2)
Síndrome paraneoplásico	1 (6,2)

**Tabla 3 – Complicaciones ocurridas a los pacientes con catatonía y delirium durante la hospitalización**

Complicación	Pacientes, n (%)
Crisis epilépticas	8 (50,0)
Neumonía	4 (25,0)
Desnutrición	1 (6,3)
Desequilibrio hidroelectrolítico	2 (12,5)
Sepsis	2 (12,5)
Vasculitis cerebral	3 (18,8)
Necesidad de asistencia ventilatoria	1 (6,3)

**Tabla 4 – Desenlace durante la hospitalización de los pacientes con catatonía y delirium**

Días con síntomas catatónicos	16 ± 12,22 (3-54)
Días con síntomas de delirium	15,44 ± 6,36 (6-27)
Días con tratamiento farmacológico para delirium	24,38 ± 15,23 (10-75)
Días con tratamiento farmacológico para catatonía	22,50 ± 16,79 (3-75)
Días con benzodiazepinas	20,19 ± 16,94 (3-75)
Días con antipsicótico	24,25 ± 15,29 (10-75)
Días con estimulante	7,25 ± 8,76 (0-30)
Número de medicamentos usados para tratamiento de catatonía o delirium	2,56 ± 0,63 (2-4)

Los valores expresan media ± desviación estándar (intervalo).

**Tabla 5 – Otros desenlaces durante la hospitalización de los pacientes con catatonía y delirium**

Desenlace	Pacientes, n (%)
Remisión de catatonía o delirium al egreso	16 (100)
Historia de catatonía o delirium	2 (12,5)
Tratamiento con benzodiazepinas	16 (100)
Tratamiento con antipsicótico	16 (100)
Tratamiento con estimulantes	8 (50,0)
Terapia electroconvulsiva	1 (6,3)
Tratamiento con plasmaféresis	5 (31,3)

alteración del ritmo circadiano, enlentecimiento psicomotor, desorientación, alteraciones en memoria a corto y largo plazo e inicio precoz de los síntomas.

## Discusión

En cuanto a las variables sociodemográficas hubo predominio de varones. Un estudio<sup>9</sup> que comparó delirium y catatonía también reportó un porcentaje similar de distribución por sexos, y los varones eran el 73,7% de la muestra.

No se presentaron diferencias importantes en otras variables sociodemográficas. La gran mayoría de los pacientes eran de estado civil soltero o casado, se encontraban en el nivel socioeconómico 1 o 2 y su educación estaba entre superior y media superior.

En cuanto al diagnóstico, predominaban los cuadros neurológicos, entre los que sobresalía la encefalitis. Aunque en el estudio de Grover et al.<sup>9</sup> de pacientes con delirium catatónico no se especifica cuáles fueron los diagnósticos de los pacientes, se excluyó a los pacientes que tuvieran antecedentes de esquizofrenia o trastornos afectivos, lo cual hace sospechar que todo el grupo de pacientes en ese estudio tenía enfermedades médicas no psiquiátricas, incluido el 12,7% que tenía catatonía según el DSM-5. Este tipo de resultados puede abrir la puerta al debate sobre la necesidad de modificar los criterios de la catatonía debida a condición médica general, que hasta el momento no se puede diagnosticar si se presenta exclusivamente durante un episodio de delirium<sup>14</sup>.

Estos pacientes sufrieron complicaciones en más del 80% de los casos. Varios estudios han dado evidencia sobre la morbimortalidad asociada con la catatonía, ya sea de origen neurológico o de otra causa<sup>16</sup>. En este caso se plantea la hipótesis de que tuvieron mayores complicaciones los pacientes con ambos diagnósticos por los cuadros neurológicos que sufrían, entre ellos encefalitis, epilepsia y meningoencefalitis.

En cuanto al desenlace de la estancia hospitalaria, en términos generales se observó que este grupo de pacientes tenían largas estancias hospitalarias, la mayoría de los días con ambos síndromes, y tratamiento prolongados con antipsicóticos y benzodiazepinas. En el estudio de Grover et al.<sup>9</sup> hubo correlación entre la gravedad de los síntomas de la BFCRS y la puntuación total de la DRS-98. Algunos estudios plantean que los pacientes con diagnóstico de catatonía asociada con condiciones médicas generales tienen peores morbilidad y pronóstico que los pacientes con catatonía relacionada con trastornos psiquiátricos como el afectivo bipolar o la esquizofrenia<sup>9</sup>. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con ambos síndromes sufrían cuadros neurológicos, lo que

concordaría con la literatura y podría explicar sus estancias más largas y la mayor persistencia de los síntomas.

El 100% de los pacientes con catatonía acompañada de delirium recibieron tratamiento con benzodiacepinas, lo cual concuerda con muchas de las recomendaciones sobre el tratamiento de esta entidad<sup>10,11</sup>. Para muchos autores, cumplen la más importante función en el tratamiento de la catatonía<sup>11</sup>, y la buena respuesta tiene relación con el sistema GABA y la disminución significativa de receptores en comparación con sujetos de control<sup>10</sup>. Sin embargo, otros han planteado que no siempre hay buena respuesta a las benzodiacepinas argumentando que no siempre es el sistema GABA el que está implicado, sino también otros, como en el caso de los pacientes esquizofrénicos, en quienes puede predominar una disfunción dopaminérgica<sup>12</sup>.

Todos los pacientes recibieron también antipsicóticos. La indicación en los casos de catatonía es evitarlos, por el riesgo de que puedan causar síndrome neuroléptico maligno<sup>10</sup>. En este caso el motivo de usar este tipo de medicamentos fue ayudar a reducir la morbilidad del delirium, ya que están indicados como primera línea en muchas de las guías terapéuticas<sup>11</sup>.

También se usaron medicamentos estimulantes, que están indicados como adyuvantes para los pacientes con catatonía de subtipo inhibido o alteraciones volitivas. La recomendación es sobre todo de uso de dopaminérgicos para pacientes cuya catatonía tenga causa farmacológica o con síndrome neuroléptico maligno<sup>11</sup>. Se han usado amantadina, dantroleno, bromocriptina y levodopa, con resultados satisfactorios; también hay reportes de casos con metilfenidato<sup>13</sup>.

Solo 1 paciente (6,2%) recibió TEC. Esta continua siendo el tratamiento de elección para la catatonía en muchos estudios<sup>12</sup>, junto con las benzodiacepinas. Vale la pena resaltar que la catatonía, al igual que el delirium, es un síndrome cuya resolución depende de la resolución también de la causa de base.

En el estudio de Grover et al.<sup>9</sup> ya se había observado que la mayoría de los pacientes con catatonía tenían delirium de tipo hipoactivo y mixto, mientras que los que no sufrían catatonía tenían con mayor frecuencia delirium hiperactivo. Aquí se encontraron similares resultados, ya que la gran mayoría de los pacientes con ambos diagnósticos puntuaron para delirium hipoactivo (81,2%) y los pacientes con solo delirium tenían, en su mayoría (43%), un subtipo de cuadro confusional hiperactivo.

En un estudio reciente<sup>13</sup> que plantea un nuevo subtipo de delirium con características catatónicas, se analizaron 13 casos tomados de la literatura y 3 casos de pacientes que estudiaron los autores, y observaron que, según el DSM-IV, los síntomas en que más puntuaron los pacientes para catatonía fueron: mutismo (14), retraimiento (10), adopción de posturas (8), inmovilidad (8), mirada fija (7), negativismo (6) y rigidez (6). Aquí puede plantarse que puede haber un solapamiento entre ambos síndromes, ya que puede haber síntomas compartidos por el delirium de tipo hipoactivo y la catatonía. Fink et al.<sup>14</sup> han advertido sobre el cuidado que debe tenerse de ciertos síntomas que podrían llevar a un diagnóstico de catatonía erróneo. Entre estos, el mutismo es un síntoma común de entidades neurológicas, el estupor puede explicarse por

fármacos con propiedades sedantes, estados psicóticos, eventos cerebrovasculares y la misma encefalitis. La rigidez puede estar presente en parkinsonismo por uso de antipsicóticos o por enfermedad de Parkinson, y conductas repetitivas como las estereotipias, las muecas o los tics pueden encontrarse en pacientes obsesivos compulsivos o con síndrome de Gilles de la Tourette. Por ello, en el análisis de los casos que compartan este tipo de diagnóstico, deben tomar peso síntomas «duros» como la flexibilidad cética, la catalepsia, el *mitgehen*, el *gegenhalten* y la obediencia automática.

Existen pocos estudios que hayan comparado la catatonía con el delirium. Durante algún tiempo, expertos en el tema como los Dres. Taylor y Fink han propuesto que la catatonía se clasifique como un síndrome distinto<sup>15</sup>, identificable por su psicopatología, que puede definirse individualmente como el delirium o la demencia. Las clasificaciones actuales siguen considerándolo limitado a un subtipo de esquizofrenia o secundario a una condición médica. El reciente DSM-5 la clasifica en el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y hace la referencia de que no lo reconoce como una clase independiente<sup>16</sup>. La CIE-10 la considera un tipo de esquizofrenia<sup>17</sup>.

Otra de las situaciones que se han presentado en las clasificaciones es que se considera que la catatonía es consecuencia fisiopatológica directa de otra condición médica y que los síntomas no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirium<sup>18</sup>. Sin embargo, la fisiopatología de este síndrome aún no está del todo clara y parece implicar ciertas áreas críticas<sup>19</sup>; por otro lado, es frecuente ver a pacientes que cursan con síntomas de catatonía y al mismo tiempo síntomas de delirium. Esto ocurre sobre todo en los casos de catatonía maligna, en los que es difícil distinguir entre uno y otro síndrome<sup>7</sup>.

Algunos autores han planteado la posibilidad de que exista un tipo de delirium con características catatónicas, ya que algunos pacientes muestran varios síntomas motores catatónicos durante el periodo confusional agudo. Los signos que pueden asociarse con el delirium hipoactivo son inmovilidad, retraimiento, adopción de posturas por largo tiempo, mutismo y negativismo. Con el delirium hiperactivo se asocian impulsividad, manierismos, excitación motora y combatividad<sup>20</sup>.

Francis et al.<sup>13</sup> describieron a 16 pacientes que reunían criterios de delirium y catatonía concomitantes. Todos los pacientes reunían criterios diagnósticos de catatonía del DSM-IV, con un promedio de 5,5 (intervalo, 2-12) ítems. En varios casos los autores refieren que la catatonía se produjo por retirada de las benzodiacepinas y al volver a reiniciarlas se resolvió el cuadro. Entre los síntomas catatónicos, la mayoría de los 16 pacientes presentaban mutismo (14), retraimiento (10), postura fija (8), inmovilidad (8), mirada fija (7), negativismo (6), rigidez (6), estereotipias (5), excitación (4), gesticulaciones (4), verbigeración (4), flexibilidad cética (2) y ecofenómenos (2).

Se han descrito varios reportes de casos de catatonía en el contexto de un delirium, que representan un reto tanto en la identificación como en el tratamiento, ya que el uso de benzodiacepinas y la TEC pueden empeorar el delirium. Ueda et al.<sup>21</sup> describieron el caso de 1 paciente de 75 años sin antecedentes de enfermedad mental al que se había diagnosticado linfoma

y se hospitalizó para quimioterapia. Se le inició prednisolona 100 mg/día por vía intravenosa. Al quinto día del tratamiento con esteroides, el paciente comenzó a estar desorientado, se defecaba en el piso y se arrancó sus líquidos intravenosos y la sonda urinaria. Al siguiente día estaba quieto en su cama, mutista e inmóvil por largos periodos. Se le suspendió la prednisolona, pero el paciente seguía con pocos movimientos y rehusaba comer, tomar medicamentos y ser evaluado. También se observó que al hablar con otras personas pronunciaba repetidamente cantos en voz baja y presentaba rigidez cervical. La neuroimagen descartó alteraciones del sistema nervioso central. Un psiquiatra evaluó al paciente y decidió iniciar olanzapina bucodispersable 5 mg/día. Al siguiente día, el paciente comenzó a hablar espontáneamente y no rehusaba los alimentos, la medicación y las evaluaciones. Su orientación también mejoró. Con los días el paciente continuó mejor y sin recaídas. Los autores concluyen que, en algunos casos en que confluyen delirium y catatonía, se puede usar medicamentos como la olanzapina, que no solo bloquea los receptores D2, sino también es GABA-érgico.

Grover et al<sup>9</sup> publicaron un estudio llevado a cabo en la sala de psiquiatría de un hospital de India, entre febrero y diciembre de 2012. Se evaluó a 205 pacientes con delirium diagnosticados con los criterios revisados del DSM-IV y DRS-98 > 18 puntos. La edad promedio de los participantes era 45 años, con escolaridad promedio de 8,4 años y predominio de varones. En la mayoría de los pacientes el delirium tuvo una duración  $\leq 7$  días. Se aplicó a todos los pacientes la BFCRS. El 82% de los pacientes tenían al menos 1 síntoma de catatonía y el 39%, al menos 2. De ellos, 69 cumplían criterios de catatonía, ya que puntuaban en 2 de los primeros 14 síntomas de la escala. También se les aplicaron los criterios de catatonía del DSM-5, y el 12,7% de los pacientes tenían al menos 3 de los 10 ítems que cumplen los criterios de la entidad. Entre los pacientes que puntuaron para catatonía en la BFCRS, predominó el subtipo de delirium hipoactivo o mixto y se observó una mayor prevalencia de los ítems de alteraciones perceptuales y retardo motor en la DRS-98 y agitación motora y retardo motor en la BFCRS. En cuanto a los pacientes que puntuaron para catatonía en el DSM-5, también presentaron con mayor frecuencia subtipos de delirium hipoactivo y mixto. En ese estudio exploratorio, los autores concluyen que la catatonía y el delirium no son entidades excluyentes y que, sobre todo en el subtipo hipoactivo, se puede observar el solapamiento con ciertos síntomas como inmovilidad, estupor, mutismo, negativismo, combatividad, retraimiento, mirada fija, excitación e impulsividad.

## Conclusiones

A pesar de que la catatonía y el delirium son síndromes muy diferentes en cuanto a su fisiopatología y son independientes, pueden presentarse conjuntamente en algunos pacientes. En general, la concurrencia de estas enfermedades lleva a que los pacientes tengan peor desenlace y mayor número de complicaciones médicas. Estos casos suelen verse en condiciones principalmente de tipo neurológico, y no de tipo psiquiátrico.

En el caso de que se presenten ambas condiciones concomitantemente, es importante centrarse en los síntomas

«duros», como flexibilidad cérica, catalepsia, *mitgehen* o *gegenhalten*, para evitar confusiones entre el delirium hipoactivo y la catatonía.

## Responsabilidades éticas del artículo que se envía

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. No aparecen nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números de historia clínica, ni cualquier dato que permita su identificación.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

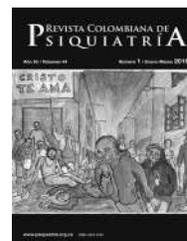
## Conflicto de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Walther S, Strik W. Catatonía. *CNS Spectr*. 2016;21:341-8.
- Neufeld KJ, Thomas C. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:438-42.
- Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI. Catatonía: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry*. 2016;6:391-8.
- Neufeld KJ, Thomas C. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:438-42.
- Kellam AM. The neuroleptic malignant syndrome, so-called. A survey of the world literature. *Br J Psychiatry*. 1987;150:752-9.
- Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A, Catatonía II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93:137-43.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993;77:185-202.
- Kostas TRM, Zimmerman KM, Rudolph JL. Improving delirium care: prevention, monitoring, and assessment. *Neurohospitalist*. 2013;3:194-202.
- Grover S, Ghosh A, Ghormode D. Do patients of delirium have catatonic features? An exploratory study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68:644-51.
- Northoff G. Catatonía and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109:1453-67.
- Fink M, Taylor MA. Catatonía: a clinician's guide to diagnosis and treatment. London: Cambridge University Press; 2006.
- Grover S, Kate N, Gupta G. Use of electroconvulsive therapy in an adolescent patient with catatonía. *Indian J Psychol Med*. 2014;36:195-7.
- Delirium with catatonic features: a new subtype? *Psychiatric Times [Internet]*. 2009 [citado 17 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.psychiatrictimes.com/articles/delirium-catatonic-features-new-subtype>
- Taylor MA, Fink M. Catatonía in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1233-41.

- 
15. Fink M, Taylor MA, Fink Drs. Taylor reply. *Am J Psychiatry*. 2007;164:525.
  16. DSM 5. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
  17. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Médica Panamericana; 2000.
  18. Ahuja N. Organic catatonia: a review. *Indian J Psychiatry*. 2000;42:327-46.
  19. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *J Psychopathol*. 2012;18:234-46.
  20. Upadhyaya SK, Pathania M, Sharma A. Multiple-etiology delirium and catatonia in an alcoholic with tubercular meningoencephalitis. *Ind Psychiatry J*. 2011;20:139-41.
  21. Ueda S, Takeuchi J, Okubo Y. Successful use of olanzapine for catatonia following delirium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66:465.



Artículo original

## Tratamiento farmacológico de la apatía en la enfermedad de Parkinson: revisión sistemática de la literatura



Jorge Carlos Holguín Lew\*, Jessica Caamaño Jaraba, Alejandra Gómez Alzate, Catalina Hidalgo López, Daniel Felipe Marino Mondragón, Sebastián Restrepo Moreno y Liz Evelin Rico Abella

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 12 de abril de 2017

Aceptado el 20 de junio de 2017

On-line el 29 de julio de 2017

*Palabras clave:*

Enfermedad de Parkinson

Apatía

Tratamiento

### R E S U M E N

*Introducción y objetivos:* La apatía, entendida como un déficit para el inicio y el mantenimiento de la acción, es un síntoma que afecta a los pacientes con diversas enfermedades psiquiátricas y neuropsiquiátricas, como demencias, secuelas de traumatismo craneal, esquizofrenia y depresión y enfermedad de Parkinson (EP). La apatía afecta negativamente a la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes con EP y es fuente importante de estrés del cuidador. El tratamiento farmacológico de la apatía en la EP es el foco de esta revisión sistemática.

*Métodos:* Se realizó una búsqueda con selección sistemática de artículos originales sobre el tratamiento de la apatía en la EP en diferentes bases de datos, se consolidaron los resultados, se realizó lectura crítica de los artículos y se discutieron los hallazgos.

*Resultados:* Se incluyeron 11 estudios. Aunque algunos mostraron eficacia, todos presentaban limitaciones metodológicas importantes, que no permitían considerar que se pueda tomar en cuenta los resultados de dichos ensayos clínicos como evidencia para guiar las decisiones clínicas.

*Conclusiones:* Hasta el momento no se puede ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento farmacológico de la apatía en la EP. Hacen falta estudios con mejor calidad metodológica. Es un área de investigación potencialmente fructífera y muy necesaria para los pacientes con EP y sus familiares.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcholguin.conciencia@gmail.com (J.C. Holguín Lew).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.06.004>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pharmacological Treatment of Apathy in Parkinson's Disease: a Systematic Review of the Literature

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Parkinson's disease  
Apathy  
Treatment

**Introduction and objectives:** Apathy, defined as a deficit for initiating and maintaining action, is a symptom affecting patients with diverse psychiatric and neuropsychiatric diseases, including dementia, sequelae of traumatic brain injury, schizophrenia, depression, and Parkinson's disease (PD). Apathy negatively affects function and quality of life of PD patients, and it is an important cause of caregiver's distress. The pharmacological treatment of apathy in PD is the focus of this systematic review.

**Methods:** A comprehensive search and systematic selection was performed in different databases of original research papers on the treatment of apathy in PD. The results were then consolidated, and a critical analysis was made of the research papers. The results are then discussed according to the methodological standards for systematic reviews of the literature.

**Results:** A total of 11 studies were included. Although some studies showed efficacy, all of them had important methodological limitations that hampered the interpretation of results. The results of the examined studies cannot be considered as evidence for guiding clinical decisions.

**Conclusions:** So far, no evidence-based recommendations can be offered for the treatment of apathy in PD. More studies with better methodological quality are needed. It is a potentially fruitful area for research and one badly needed by both PD patients and their caregivers.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La apatía y sus consecuencias funcionales se cuentan entre las principales causas de discapacidad y estrés del cuidador por las enfermedades neuropsiquiátricas y psiquiátricas<sup>1-5</sup>. Pese a que la apatía está incorporada a la medicina y la psiquiatría desde el siglo XIX, siguen existiendo dificultades para una definición y una conceptualización adecuadas<sup>6</sup>. Estas dificultades se derivan en gran parte de que la concepción de cuál es la función que putativamente se encuentra alterada ha sufrido importantes cambios con el paso del tiempo. En primera instancia se consideró una afección de la voluntad o la voluntad. Sin embargo, la voluntad como constructo psicológico perdió vigencia hacia finales del s. XIX. Su reemplazo más contemporáneo por constructos como motivación, *drive*, conato, función ejecutiva, actividad dirigida a metas, etc., no ha sido satisfactorio<sup>6</sup>. Pese a la polisemia y la ambigüedad del término motivación, las definiciones actuales de apatía se fundamentan en el constructo de motivación, entendido como ese proceso o conjunto de procesos que inicia, dirige y mantiene la conducta en relación con una meta<sup>1</sup>.

De manera general, se puede afirmar que por apatía se entiende un complejo sintomático caracterizado por al menos los siguientes elementos: a) falta, incapacidad o disminución marcada para la experiencia emocional en general, que puede manifestarse a través de las narrativas del paciente o inferirse de la expresión afectiva; b) disminución de las cogniciones y la actividad dirigida a metas; c) suele implicar un cambio notorio en la conducta previa del paciente (con posibles excepciones como los trastornos del desarrollo), y d) causa interferencia

funcional o discapacidad significativa<sup>1,7-10</sup>. La apatía no siempre es causa de malestar o sufrimiento para el paciente (con la posible excepción de la apatía depresiva) y tiende a ser una preocupación mayor para los familiares, los cuidadores y/o los profesionales de la salud. El diagnóstico diferencial también es fuente de dificultades, pues con frecuencia no se logra distinguirla fácilmente de la depresión, la anhedonia, la desmoralización, ciertos tipos de déficit cognitivo y problemas motores que dificultan expresar emociones, cumplir órdenes o ejecutar acciones, entre otras<sup>10</sup>.

La apatía se considera un déficit bastante ubicuo y se encuentra en diversos trastornos y enfermedades neuropsiquiátricas. Es frecuente en trastornos neurocognitivos mayores (demencias) como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia frontotemporal, pero también en los menores como el llamado déficit cognitivo leve. Es frecuente en las secuelas de la lesión cerebral adquirida (traumática, tumoral o vascular) y la esclerosis múltiple y también se considera un componente sintomático de gran importancia en la esquizofrenia y la depresión mayor<sup>11</sup>. Más recientemente se ha estado prestando atención a su relación con psicofármacos. Los estudios y la experiencia clínica indican que la apatía puede ser inducida por medicamentos de uso común en psiquiatría como, por ejemplo, los anti-depresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y los antipsicóticos<sup>12,13</sup>. También se ha reportado desarrollo de apatía y otros síntomas no motores en pacientes con EP sometidos a estimulación cerebral profunda<sup>14</sup>.

Existen varios instrumentos clínicos y de investigación para la evaluación de la apatía en trastornos neuropsiquiátricos, como la escala de evaluación de la apatía, aunque

no son específicos para la EP<sup>15</sup>. Según la literatura revisada, estos instrumentos, sin ser ideales, poseen adecuadas propiedades psicométricas tanto para la clínica como para la investigación<sup>16</sup>.

Se han propuesto unos criterios diagnósticos de apatía<sup>9,17</sup>:

- Un criterio temporal: mínimo 4 semanas, la mayor parte del tiempo.
- Un criterio central que consiste en la pérdida o una marcada disminución en la motivación que es claramente distinguible del funcionamiento habitual del paciente.
- Presencia de al menos 1 síntoma en 2 de 3 dominios principales. Los dominios son uno conductual (conducta dirigida a metas), uno cognitivo (pensamiento/cogniciones dirigidas a metas) y uno emocional (alteraciones de la experiencia y expresión emocional).
- Unos criterios de exclusión (p. ej., alteraciones del nivel de conciencia) y de gravedad (debe generar interferencia o incapacidad funcional cotidiana).

Desde un punto de vista etiológico y fisiopatológico, se ha considerado que los mecanismos neuroquímicos (déficit dopaminérgico) afectan a los circuitos encargados de la motivación, la recompensa y la organización de la acción (p. ej., circuitos de recompensa, ganglios basales y corteza prefrontal), aunque se piensa que hay gran heterogeneidad en las causas y los mecanismos de la apatía<sup>18,19</sup>.

Para el tratamiento de la apatía se han utilizado estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Entre los tratamientos farmacológicos, se han utilizado estimulantes (p. ej., metilfenidato, modafinilo, atomoxetina), medicamentos pro-dopaminérgicos (como la amantadina) y antidepresivos (como la rivastigmina y la galantamina) y antidepresivos (como el bupropión). En general, el tratamiento farmacológico ha mostrado respuestas discordantes en diferentes enfermedades y trastornos, con estudios que indican mejoría y otros que no<sup>20-22</sup>. Los estudios sobre tratamientos no farmacológicos también presentan múltiples limitaciones de tipo metodológico. En cuanto a la utilidad de las intervenciones no farmacológicas, se ha encontrado que las denominadas actividades terapéuticas y las de tipo ocupacional tienen el potencial de reducir la apatía, en especial cuando se aplican de manera individual<sup>23-25</sup>.

La EP es un trastorno neuropsiquiátrico en el que coexisten la disfunción motora, las alteraciones cognitivas y una serie de síndromes y trastornos psiquiátricos. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad del movimiento de origen neurodegenerativo, cada vez más se reconoce la importancia fisiopatológica y clínica de los llamados «síntomas no motores». Estos incluyen, además de las alteraciones cognitivas de gravedad variable, un amplio espectro de síndromes como depresión, ansiedad, psicosis, fatiga, dolor, alteraciones del sueño y apatía. Los síntomas no motores tienen un impacto negativo en el curso y los desenlaces de la EP, fuera de incrementar el sufrimiento del paciente y la carga de los cuidadores<sup>26-28</sup>.

La apatía afecta a un 40% de los pacientes con EP, según un metanálisis reciente<sup>29</sup>. En este mismo estudio se encontró que edad, puntuación en el *Mini-Mental Test*, alteraciones motoras, depresión, duración de la enfermedad entre otros, se

encuentran relacionados con la presencia de apatía en pacientes con EP. Estos estudios han mostrado que la estructura tripartita (cognitiva, emocional y conductual) encontrada en otras poblaciones de pacientes neuropsiquiátricos también se presenta en los pacientes con EP<sup>30</sup>. Frente a la relación con otras afecciones, los estudios tienden a mostrar que la apatía en la EP se encuentra más relacionada con los trastornos cognitivos, en especial los de tipo disejecutivo. Esta relación puede darse incluso en etapas tempranas de la EP<sup>31</sup>. Finalmente es posible distinguir clínica y psicométricamente la apatía de otros trastornos como depresión y fatiga<sup>29,32</sup>. Los criterios diagnósticos de apatía enunciados anteriormente fueron validados para la EP por Drijgers et al. en 2011<sup>33</sup>, que mostraron que dichos criterios eran útiles y de fácil aplicación para la práctica clínica y la investigación. Los estudios acerca del impacto de la apatía en la calidad de vida de los pacientes con EP y sus cuidadores muestran un deterioro de la calidad de vida de los pacientes y un incremento del estrés del cuidador<sup>23,34,35</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la apatía en la EP, en general, estos estudios mencionan los tratamientos con modificadores de la enfermedad, antidepresivos y agentes pro-dopaminérgicos. A este respecto se han publicado varios estudios controlados y no controlados, reportes de casos y revisiones narrativas (p. ej., Dujardin et al.<sup>32</sup> y Pagonagarraba et al.<sup>36</sup>). En cuanto a revisiones sistemáticas que incluyen tratamientos para pacientes con EP, se trata de estudios diseñados para obtener información sobre las demencias en general y no específicamente la EP<sup>20,22</sup>.

Por lo tanto, hasta el momento no se ha publicado una revisión sistemática sobre tratamiento farmacológico específicamente dirigida a los pacientes con EP. El objetivo principal de este estudio es contribuir al conocimiento acerca de la apatía en la EP mediante una revisión sistemática del tratamiento farmacológico.

## Métodos

### Búsqueda en la literatura

Se buscaron artículos en diferentes bases de datos científicas publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2016, escritos en inglés, español, francés, ruso y alemán; se utilizó el siguiente algoritmo de búsqueda: "Parkinson Disease"[MeSH] AND "Apathy"[MeSH] AND ("Therapeutics"[MeSH] OR "therapy" [Subheading] OR "Treatment Outcome"[MeSH]). Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Ovid, Ebsco, EMBASE, Scielo, Cochrane, Clinical-Trials.org y Google Scholar. Cuando se consideró pertinente, se revisaron las tablas de referencia de los artículos encontrados en busca de nuevos artículos y se interrogó a expertos en el tema sobre literatura gris. Del total de la búsqueda, se seleccionaron 124 artículos por título para la lectura del resumen.

Los criterios de inclusión fueron: estudios realizados en pacientes con EP con o sin demencia, cuya respuesta de la apatía a un tratamiento farmacológico se hubiera medido como resultado primario o secundario. Los criterios de exclusión fueron: revisiones sistemáticas, metanálisis, revisiones de la literatura, estudios de corte transversal y reportes de caso. Tras

la lectura de los resúmenes teniendo en cuenta los criterios de inclusión, se seleccionaron 16 artículos para la lectura del texto completo; de estos 16, se excluyeron 5 por cumplir los criterios de exclusión. Se incluyeron finalmente 11 artículos para la revisión.

### Registro de la información y análisis metodológico

Todos los artículos incluidos fueron evaluados por 2 investigadores independientes, quienes consolidaron la información (tabla 1) tras llegar a un acuerdo de la lectura realizada. El análisis metodológico se llevó a cabo según lo propuesto en el instrumento *Cochrane Collaboration's tool for bias risk assessment*<sup>37</sup>.

## Resultados

Los estudios revisados incluyen los siguientes medicamentos: atomoxetina, rotigotina, amantadina, anticolinesterásicos (galantamina y rivastigmina), rasagilina y milnacipram.

Los resultados de los estudios fueron consolidados (tabla 1). La evaluación general metodológica de estos se encuentra en la tabla 2.

### Atomoxetina

El estudio sobre la atomoxetina de Weintraub et al.<sup>38</sup> se llevó a cabo para determinar la eficacia antidepressiva de este medicamento en la EP, a dosis entre 40 y 80 mg, en una muestra de 55 pacientes. Es un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo. El efecto en la apatía era uno de los desenlaces secundarios. En cuanto a la apatía, a las 8 semanas no había cambios significativos en la escala con el tratamiento con atomoxetina ( $p = 0,14$ ).

### Rotigotina

Cuatro estudios que evaluaron la eficacia de la rotigotina en pacientes con EP y apatía se seleccionaron para esta revisión. La rotigotina es un agonista dopaminérgico no relacionado con los derivados del ergot que se une a receptores D1/D2/D3.

El de Antonini et al.<sup>39</sup> es un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo y a doble ciego, llevado a cabo en 12 semanas sobre 349 pacientes para evaluar la eficacia de la rotigotina en los síntomas no motores de la EP. En el apartado específico de ánimo/apatía, presentó diferencias significativas ( $p = 0,047$ ) en el análisis exploratorio. Sin embargo, en el artículo no hay claridad acerca de aspectos importantes como el análisis de la pérdida de pacientes y el procedimiento de enmascaramiento posterior a la aleatorización, y no se sabe si hubo enmascaramiento en la evaluación de los resultados.

El estudio de Chaudhuri et al.<sup>40</sup> es un análisis *post-hoc* del estudio RECOVER, un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego. Se incluyó a 287 pacientes en 2 grupos con dosis de rotigotina escaladas hasta la máxima de 16 mg/día, con seguimiento de 12 semanas. En el ítem de ánimo/apatía, hubo mejoría en la media de 4 subítems, así: pérdida del interés en el entorno, en los alrededores, 0,82 (1,18-0,46 95% CI)  $p < 0.0001$ , pérdida del interés en hacer las cosas, 1,11 (1,56-0,66 95% CI)

$p < 0,0001$ , parecer triste o deprimido, 0,63 (1,07-0,18 95% CI)  $p = 0.0056$  y dificultad para experimentar placer, 0,51 (0,96-0,06 95% CI)  $p = 0,0260$ . No se menciona si se tuvo en cuenta el estadio de la enfermedad u otras comorbilidades que pudieran incidir en la intensidad de los síntomas no motores o prestarse a confusión.

El de Hauser et al.<sup>41</sup> es un estudio multicéntrico a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de la rotigotina en parches transdérmicos para pacientes con apatía y síntomas motores. Este estudio se interrumpió por análisis de futilidad, ya que no se cumplían los criterios de continuación. Por lo tanto, todo el análisis debe considerarse descriptivo y los valores de  $p$ , exploratorios.

El de Chung et al.<sup>42</sup> evaluó primariamente la eficacia de la rotigotina en parches transdérmicos, pero también incluyó una medida de la apatía, mediante un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y a doble ciego de fase 4, a 15 semanas en pacientes surcoreanos (196 en el grupo de placebo y 184 en el grupo de rotigotina). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la escala de Hamilton de depresión. La apatía mejoró numéricamente, aunque con una magnitud del efecto pequeña, clínicamente no significativa, y con un intervalo de confianza cercano a 0 (-1,27; IC95%, -2,46 a -0,07;  $p = 0,0378$ ). Además, en el estudio hubo una importante pérdida de pacientes que no se analizó y no se menciona enmascaramiento en la evaluación de la respuesta.

La tolerabilidad de la rotigotina reportada en estos estudios fue relativamente buena, sin una diferencia significativa con el placebo.

Es llamativo que se permiten medicamentos que son potencialmente inductores de apatía, como los antipsicóticos de segunda generación (p. ej., olanzapina, aripiprazol o ziprazidona) en el estudio de Hauser et al.<sup>41</sup>.

### Amantadina

La amantadina se ha considerado útil para el tratamiento de la apatía en otras condiciones neurológicas (como las secuelas de traumatismo craneoencefálico). Este estudio controlado buscó evaluar la eficacia para mejorar la apatía en EP como uno de los desenlaces secundarios<sup>43</sup>. El objetivo primario era comparar el comportamiento de las discinesias inducidas por L-dopa cuando se retiraba o se mantenía la amantadina. Esta se utilizó a una dosis  $\geq 200$  mg/día. La evaluación referida por los pacientes no mostró diferencias en la apatía con el uso de la amantadina, mientras que según los cuidadores empeoró. Esta diferencia puede deberse a diversos factores: la falta de conciencia de los pacientes sobre algunas manifestaciones de la apatía, las grandes expectativas de los cuidadores, etc. La principal limitación metodológica es que no se reportó si hubo o no enmascaramiento al momento de la evaluación.

### Anticolinesterásicos

El estudio de Litvinenko et al.<sup>44</sup> con galantamina durante 24 semanas mostró una disminución de la apatía que era estadísticamente significativa. El riesgo de sesgos era importante, principalmente por la falta de enmascaramiento, porque el estudio no se diseñó específicamente para evaluar la respuesta

Tabla 1 – Resumen de los artículos

Autor	Intervención	Participantes	Medición de la apatía	Resultados
Weintraub et al. <sup>38</sup>	Atomoxetina, 8 semanas, ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	55 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Apathy scale</i>	Sin cambios significativos en la medición de la apatía
Antonini et al. <sup>39</sup>	Rotigotina, 12 semanas, ensayo clínico multicéntrico de grupos paralelos, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	349 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Non-Motor Symptoms Scale</i>	Mejoría en el ítem ánimo/apatía (p = 0,047) Mejoría en el ítem miscelánea (p = 0,043)
Chaudhuri et al. <sup>40</sup>	Rotigotina 12 semanas, análisis post hoc del estudio RECOVER	287 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Non-Motor Symptoms Scale</i>	Mejoría en la media de pérdida del interés en el entorno (-0,82 [IC95%, 1,18-0,46]; p < 0,0001), pérdida del interés en hacer las cosas (-1,11 [IC95%, 1,56-0,66; p < 0,0001), parecer triste o deprimido (-0,63 [IC95%, 1,07-0,18]; p = 0,0056) y dificultad para sentir placer (-0,51 [IC95%, 0,96-0,06]; p = 0,0260)
Hauser et al. <sup>41</sup>	Rotigotina, 29 semanas, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	158 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Apathy Scale</i>	Suspendido, sin cambios significativos en la medición de la apatía
Chung et al. <sup>42</sup>	Rotigotina, 15 semanas, ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	380 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Apathy Scale</i>	Sin cambios significativos en depresión. Reducción en la medición de apatía (-1,27 [IC95%, -2,46 a -0,07]; p = 0,0378)
Fabienne Ory-Magne, et al. <sup>43</sup>	Amantadina, 3 meses, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (1:1), a doble ciego y controlado con placebo	56 pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con amantadina	<i>The Apathy Inventory</i>	Sin cambios significativos en la medición de apatía con la intervención (p = 0,52) evaluada por los pacientes, pero con empeoramiento de la escala de apatía reportada por el cuidador (p = 0,04; n = 39)
Litvinenko et al. <sup>44</sup>	Galantamina, 24 semanas, ensayo controlado abierto	41 pacientes con enfermedad de Parkinson	<i>Neuropsychiatric questionnaire NPI-12</i>	Mejoría en la medición de la apatía con la intervención en el grupo de galantamina (p = 0,006)
Devos et al. <sup>45</sup>	Rivastigmina, 18 meses, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	30 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sin respuesta a dopaminérgicos	<i>Lille Apathy Rating Scale (LARS)</i>	Mejoría en la medición de apatía en el 81% de los pacientes con rivastigmina frente al 25% de los controles (p = 0,034). A los 6 meses, puntuaciones de apatía más altos (>-16) en los controles (83%) que en el grupo con rivastigmina (37%). Mejoría de la curiosidad intelectual y la iniciativa
Smith et al. <sup>46</sup>	Rasagilina + antidepressivo frente a solo antidepressivo, a 36 semanas, ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo	192 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática de novo	<i>Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)</i>	Sin diferencias significativas en la medición de apatía entre ambos grupos (-0,17 [0,09]; IC95%, 0,35-0,02; p = 0,17). Al ajustar por dosis de rasagilina, el efecto fue estadísticamente significativo a favor del grupo de dosis altas (0,29 [0,11]; p = 0,01)
Barone et al. <sup>47</sup>	Rasagilina, 12 semanas, ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Análisis post hoc	123 pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión moderada	<i>Apathy Scale</i>	Sin cambios significativos en la medición de la apatía
Maruyama <sup>48</sup>	Milnacipram, 12 semanas, ensayo abierto	8 pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión	<i>Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D), Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHPS) y Marin Apathy Scale (MAS)</i>	Mejoría en la medición de la anhedonia y la apatía a partir de las semanas 4 y 8 respectivamente (p < 0,05). Mejoría en la gravedad de la depresión con el milnacipram a partir de la cuarta semana

**Tabla 2 – Evaluación global metodológica**

Autor	Generación de la secuencia aleatoria	Enmascaramiento de la aleatorización	Enmascaramiento de los participantes y los clínicos	Enmascaramiento de la evaluación de los resultados	Pérdidas	Reporte selectivo	Otros sesgos
Weintraub et al. <sup>38</sup>	?	?	+	?	+	+	-
Antonini et al. <sup>39</sup>	+	?	?	-	?	+	
Chaudhuri et al. <sup>40</sup>	+	?	?	?	+	+	+
Hauser et al. <sup>41</sup>	+	?	?	?	?	+	
Chung et al. <sup>42</sup>	+	+	?	-	-	+	?
Litvinenko et al. <sup>44</sup>	la	-	-	-	+	+	-
Fabienne Ory-Magne et al. <sup>43</sup>	+	+	?	-	+	+	-
Devos et al. <sup>45</sup>	+	+	+	?	+	+	+
Smith et al. <sup>46</sup>	+	-	?	-	?	+	
Barone et al. <sup>47</sup>	+	?	+	?	+	+	?
Maruyama <sup>48</sup>	-	-	+	+	+	+	+

-: alto riesgo;?: riesgo poco claro; + bajo riesgo.

de la apatía y porque su diseño no daba una clara idea del impacto clínico de esta mejoría.

El estudio de Devos et al.<sup>45</sup> evaluó la respuesta a la rivastigmina 9,5 mg en parche transdérmico comparada con placebo. Es un estudio aleatorizado y controlado, con seguimiento de 6 meses, en que se evaluó el comportamiento de la apatía en una población de pacientes sin demencia. Uno de los grupos de pacientes, además de la rivastigmina, recibió una optimización de su tratamiento prodopaminérgico. Se encontró una reducción significativa en las puntuaciones de las escalas de apatía en los pacientes que recibieron la rivastigmina frente al placebo. Hubo más efectos adversos en el grupo que recibió rivastigmina que en el de placebo. No hubo diferencia entre el grupo que recibió la optimización de dopaminérgicos y el que no. Los ítems que más mejoraron con la rivastigmina fueron la curiosidad intelectual y la iniciativa. También hubo mejoría en algunos aspectos cognitivos como la atención. La principal limitación encontrada es el tamaño de la muestra (30 pacientes).

### Rasagilina

Smith et al.<sup>46</sup> evaluaron el efecto de la rasagilina (un inhibidor irreversible de la MAO-B, utilizado como monoterapia en la EP) en la depresión, la cognición y otros síntomas no motores en pacientes con EP que tomaban un antidepresivo en el estudio ADAGIO. Es un estudio multicéntrico a doble ciego y controlado por placebo en pacientes con EP. Por lo tanto, se trata de un análisis *post-hoc* del estudio ADAGIO. Se aleatorizó a los 192 pacientes a rasagilina o placebo y se les dio un seguimiento de 32 semanas. No se permitía tomar antiparkinsonianos. Se medía la falta de empeoramiento. El grupo de rasagilina reveló tendencia no significativa a una reducción del empeoramiento de la apatía comparado con placebo, con una diferencia de tratamiento de -0,17 ( $p = 0,07$ ). Otros aspectos interesantes del estudio: la rasagilina fue bien tolerada y hubo mejoría motora y de otros síntomas no motores. En cuanto a la tolerabilidad, no hubo diferencia entre los grupos de rasagilina y placebo. Es llamativo que se permitiera el tratamiento con medicamentos como sertralina, paroxetina o escitalopram

que, al ser inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, han estado implicados en la aparición de apatía en pacientes sin EP y empeoramiento en aquellos con EP.

En el estudio de Barone et al.<sup>47</sup>, se estudió la rasagilina (1 mg/día) con el objetivo primario de evaluar su efecto anti-depresivo y en aspectos cognitivos de pacientes con EP y síntomas depresivos. La evaluación de la apatía se planeó como un desenlace secundario. Se trata de un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo en 123 pacientes durante 12 semanas. En este estudio, la apatía no mejoró de manera significativa en el grupo de rasagilina. En cuanto a la tolerabilidad, 4 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos (vértigo, náuseas, discinesia y distonía del tronco) y 15 reportaron un efecto adverso de leve a moderado (frente a 17 en el grupo de placebo).

### Milnacipram

Maruyama<sup>48</sup> efectuó un pequeño ensayo abierto para evaluar el potencial del milnacipram (un antidepresivo «dual» que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina) para aliviar los síntomas depresivos de los pacientes con EP, particularmente la anhedonia y la apatía, en 8 pacientes con EP (3 mujeres y 5 varones), todos con depresión según la escala de Hamilton. Se administró el milnacipram 2 veces por día durante 12 semanas, escalándolo hasta la dosis de 60 mg/día. La apatía, entendida como un tipo de síntoma depresivo, mejoró con el milnacipram a estas dosis. Las limitaciones de este estudio son múltiples: el tamaño de la muestra, la falta de aleatorización, no hay un tratamiento comparador, la incorporación de la apatía como un síntoma depresivo y la falta de enmascaramiento, entre otras. El medicamento fue bien tolerado en general y se considera que tiene un potencial bajo de interacciones con medicamentos utilizados para el tratamiento de la EP, como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida o cabergolina) y amantadina. No se incluyó (se supone que por precaución) a pacientes que tomaran rasagilina o selegilina (efecto en la monoaminoxidasa y riesgos de síndrome serotoninérgico).

## Discusión

Esta revisión sistemática muestra (como es frecuente en los ensayos clínicos en pacientes neuropsiquiátricos) que la evidencia que se desprende de dichos estudios sigue siendo insuficiente para hacer recomendaciones contundentes en cuanto al tratamiento farmacológico de la apatía en la EP. Los estudios revisados tienen problemas metodológicos de diversa índole que limitan la interpretación de los resultados, tanto en los casos en que hubo efecto positivo como aquellos en que no. Por ejemplo, aunque en los estudios con la amantadina<sup>43</sup> y la atomoxetina<sup>38</sup> no hubo diferencia significativa con placebo, la duración de los ensayos, el estado de la enfermedad y que el objetivo primario no fuera la apatía hacen posible que estos medicamentos no logran mostrar su efectividad por cuestiones de diseño. Aunque puede sonar a frase de cajón, ante estos resultados, «no se puede recomendar o procribir el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la apatía en pacientes con EP, hacen falta más estudios». Entre las principales dificultades metodológicas, se encuentran: tipo de diseño, tamaño de la muestra, falta de especificación de aspectos como la aleatorización de los pacientes, objetivo primario distinto de la respuesta de la apatía como tal, diversidad de instrumentos de medición y presencia de medicamentos que pueden inducir apatía, entre otros. El criterio de tiempo de espera adecuado para observar la respuesta es cuestionable, y las dosis de algunos de los medicamentos tampoco fueron las máximas. En resumen, en este momento no se cuenta con un tratamiento farmacológico para la apatía en la EP que sea eficaz con base en la evidencia. Sin embargo, desde el punto de vista de los autores, pese a la falta de evidencia adecuada, esta revisión abre la puerta a otro tipo de discusiones que son igualmente relevantes para la actividad clínica.

Por una parte, está la posibilidad de mejorar los aspectos metodológicos de futuros estudios con el fin de incrementar su calidad y, por ende, la aplicabilidad de los resultados. En esta misma línea de ideas, Harrison et al.<sup>22</sup> enuncian una serie de aspectos que se debería tener en cuenta para incrementar la calidad y la utilidad de los ensayos clínicos en áreas como esta: falta de estudios diseñados específicamente para evaluar apatía, heterogeneidad del diagnóstico y la evaluación, falta de claridad en el impacto de los tratamientos en la vida cotidiana, la presencia de depresión y otros síndromes (o la presencia de medicamentos que inducen apatía) que pueden llevar a confusión diagnóstica, estudiar la apatía como si fuera un constructo unitario, no se caracterizan adecuadamente las poblaciones que se estudian, duración de los ensayos, etc. Como mencionan estos autores, uno de los problemas de la investigación en estas áreas tiene que ver con la presunción de homogeneidad de los síndromes neuropsiquiátricos. La presunción de homogeneidad se refiere a que se tiende a pensar que, por ejemplo, la apatía es un constructo unitario que tiene validez y confiabilidad transnosológica. Esto significa que se tiende a considerar como un mismo fenómeno un síndrome apático en pacientes con traumatismo de cráneo o con demencia, con posibles diferencias cuantitativas, pero no cualitativas, gracias a que se utilizan criterios diagnósticos estandarizados. Esta presunción es una posible fuente de las inconcordancias y de que no se confirmen los resultados de los

estudios. Además, dado que la apatía es un constructo cuya estructura tiene al menos 3 componentes centrales (cognitivo, motor/acción y emocional) es de esperar que los tratamientos actúen de manera diferencial sobre estos componentes. Esta acción diferencial puede quedar enmascarada si solo se toma en cuenta las puntuaciones globales de las escalas<sup>22</sup>.

A partir de esta revisión, un tema que también queda para la discusión es que se puede preguntar si la falta de evidencia adecuada para el tratamiento farmacológico incrementa o no la utilización de intervenciones no farmacológicas. La pregunta es relevante porque actualmente dichas intervenciones pueden estar mejor respaldadas por la evidencia y muy probablemente sean más seguras que las de tipo farmacológico. La tendencia a la polifarmacia y la subutilización de las intervenciones psicosociales en múltiples áreas de la psiquiatría, pero especialmente en neuropsiquiatría, puede llevar a pensar que la conducta más frecuente es insistir en los tratamientos farmacológicos, más allá de lo que puedan ofrecer. Esta insistencia resta oportunidades de implementación de intervenciones psicosociales dirigidas a la rehabilitación y la mejora de la calidad de vida del paciente y/o sus cuidadores<sup>50-52</sup>.

La falta de evidencia proveniente de estudios clínicos adecuadamente efectuados para informar la práctica cotidiana es una situación compleja. Aunque parezca una redundancia, la falta de evidencia no se puede resolver a partir de la evidencia. Para resolver las necesidades clínicas en estos casos, es necesario apelar a otro tipo de conocimientos y procedimientos, como la experiencia clínica y la relación médico-paciente, que llevan por fuerza a otro tipo de justificación (no siempre carente de valor o una mera arbitrariedad, como pueden pensar algunos) para la prescripción de un tratamiento determinado. Se podría proponer, debatir (y poner a prueba), como guía en casos de poca evidencia, un aforismo médico del tipo «si se indica posible utilidad, sin evidencia de gran riesgo o con riesgo aceptable, se justifica el intento cuidadoso». De hecho, es lo que muy probablemente hacen a diario los psiquiatras y neuropsiquiatras en estos casos: buscar en la literatura medicamentos con algún indicio de utilidad, extrapolar a partir de la experiencia y hacer un seguimiento cauteloso. En casos con evidencia insuficiente y alta preocupación por la seguridad y la tolerabilidad de un medicamento, sirve recordar el *primum non nocere* y priorizar intervenciones no farmacológicas y otras formas de acompañamiento y ayuda<sup>49</sup>.

Para terminar, una reflexión sobre el estudio de la apatía es que vale la pena preguntarse si conceptualizaciones diferentes de la apatía como trastorno de la motivación pueden tener más valor y potencial heurístico. Esto porque se sigue considerando la motivación como constructo psicológico problemático. Por ejemplo, se podría enfocar la apatía como una instancia particular de los trastornos de la acción humana, específicamente de los trastornos de iniciación y mantenimiento de la acción (definida esta como la conducta con significado, contextualizada y dirigida a metas). La estructura de la acción humana podría concebirse como compleja, con múltiples componentes en acción. Estos podrían ser los concomitantes de experiencia y expresión emocional, los cognitivos de planeación, los psicomotores de ejecución, además de una serie de componentes de otra índole como, por ejemplo, los de contextualización (social e interpersonal), recompensa

anticipada y consumatoria, sensibilidad al condicionamiento operante, etc. El ejercicio teórico, clínico y empírico de cuestionar la idea convencional que se tiene de la acción, como una secuencia lineal de eventos en la que primero hay una fase motivacional («desear» o «necesitar»), luego una fase cognitiva (pensar/planear) que desemboca en una fase final de ejecución de la acción, podría aportar una comprensión adicional de la apatía y los fenómenos conexos.

## Conclusiones

Se han estudiado diversos medicamentos para el tratamiento de la apatía en pacientes con EP. Debido a las limitaciones metodológicas, no es posible recomendar ninguno de ellos, desde una perspectiva estrictamente basada en la evidencia. Como es frecuentemente necesario en la medicina, la psiquiatría y la neuropsiquiatría, los medicamentos estudiados podrían utilizarse en el caso de un paciente específico, siempre y cuando se logre integrar críticamente la escasa literatura existente, la experiencia clínica, el equilibrio entre beneficios y riesgos potenciales, hacer un seguimiento prudente y adaptar la intervención al contexto de las circunstancias particulares del paciente. Debido a la falta de evidencia concluyente acerca de los tratamientos farmacológicos, se debería considerar la utilización de terapias no farmacológicas como primera opción antes de recurrir a los medicamentos. El tratamiento de los trastornos no motores en la EP es un área de investigación todavía en desarrollo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. No aparecen nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números de historia clínica, ni cualquier dato que permita su identificación.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

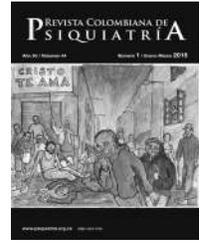
## Conflicto de intereses

Jorge Holguin Lew ha participado y recibido remuneración por su participación en eventos organizados por la industria farmacéutica en áreas como esquizofrenia y depresión, pero no en relación con la enfermedad de Parkinson. Los autores no tienen conflictos de intereses con la industria farmacéutica en relación con el tema del estudio, con contrataciones por el Estado, como por ejemplo el Ministerio de Salud, ni los intereses de empresas promotoras de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20:377-88.
- Santa N, Sugimori H, Kusuda K, Yamashita Y, Ibayashi S, Iida M. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *Int J Rehabil Res.* 2008;31:321-6.
- Stella F, De Andrade LP, Vital TM, Coelho FG, de M, Nascimento CMC, Hernández SSS. Apathy in Alzheimer's disease: Contribution to a clinical view on progression of dementia. *Dement Neuropsychol.* 2010;4:188-93.
- Hellström L, Eplöv L, Nordentoft M, Østergaard S, Bech P. The Diagnostic Apathia Scale predicts the ability to return to work following depression or anxiety. *Acta Neuropsychiatr.* 2014;26:364-71.
- Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, Gunning FM, AbdelMalak B, Seirup JK, et al. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23:488-94.
- Berrios GE, Gili M. Will and its disorders: a conceptual history. *Hist Psychiatry.* 1995;6:87-104.
- Levy R. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:585-97.
- Ang Y-S, Lockwood P, Apps MAJ, Muhammed K, Husain M. Distinct subtypes of apathy revealed by the apathy motivation index. *Gulinello M, editor. PLoS One.* 2017;12:e0169938.
- Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 2009;24:98-104.
- Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1088-92.
- Starkstein SE, Pahissa J. Apathy following traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37:103-12.
- Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* 2009;195:211-7.
- Haverkamp CJ. Antipsychotics: emotional flattening vs apathy. *J Psychiatry Psychotherapy Communication.* 2013;2:31-2.
- Mosley PE, Marsh R. The psychiatric and neuropsychiatric symptoms after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27:19-26.
- Radakovic R, Abrahams S. Developing a new apathy measurement scale: Dimensional Apathy Scale. *Psychiatry Res.* 2014;219:658-63.
- Radakovic R, Harley C, Abrahams S, Starr JM. A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. *Int Psychogeriatrics.* 2015;27:903-23.
- Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:158-65.
- Chong TT-J, Husain M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. *Prog Brain Res.* 2016;229:389-426.
- Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, Barker GJ, Brown RG. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2013;260:2481-90.
- Drijgers RL, Aalten P, Winogrodzka A, Verhey FRJ, Leentjens AFG. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative diseases: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28:13-22.

21. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database System Rev.* 2016;CD012197.
22. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in dementia: systematic review of recent evidence on pharmacological treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18:103.
23. Leroi I, Harbisetar V, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:160-6.
24. Ferrero-Arias J, Goñi-Imízcoz M, González-Bernal J, Lara-Ortega F, Da Silva-González Á, Díez-Lopez M. The efficacy of nonpharmacological treatment for dementia-related apathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;25:213-9.
25. Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PC, Buchain PC, Vizzotto AD, Celestino DL, et al. Nonpharmacological interventions to reduce behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-9.
26. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2175-86.
27. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:454-62.
28. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasani S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:549-62.
29. Den Brok MGHE, Van Dalen JW, Van Gool WA, Moll van Charante EP, De Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015;30:759-69.
30. Kay DB, Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Okun MS, Bowers D. Dimensions of apathy in Parkinson's disease: exploratory factor analysis of the apathy scale. *J Parkinsons Dis.* 2012;2:161-6.
31. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Picillo M, Moccia M, Pisano G, et al. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2015;22:253-60.
32. Dujardin K, Defebvre L. Apathie et maladie de Parkinson: aspects cliniques, physiopathologie et évaluation. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:598-604.
33. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JSAM, Defebvre L, Leentjens AFG. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:656-60.
34. Leiknes I, Tysnes O-B, Aarsland D, Larsen JP. Caregiver distress associated with neuropsychiatric problems in patients with early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:418-24.
35. Leroi I, Ahearn DJ, Andrews M, McDonald KR, Byrne EJ, Burns A. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2011;40:614-21.
36. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-31.
37. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J.* 2011;343:889-93.
38. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:448-55.
39. Antonini A, Bauer L, Dohin E, Oertel WH, Rascol O, Reichmann H, et al. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms — results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2015;22:1400-7.
40. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: Post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:660-5.
41. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016;16:90.
42. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F. Expert opinion on pharmacotherapy evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Exp Opin Pharmacother.* 2016;17.
43. Amandysk T, Bonnet A, Dellapina E, Destée A, Galitzky M. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2013;82:300-7.
44. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AYU. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38:937-45.
45. Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:668-74.
46. Smith KM, Eyal E, Weintraub D. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurol.* 2015;72:88-95.
47. Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofrj M, Meco G, Abbruzzese G, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2015;22:1184-91.
48. Maruyama T. New treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2003;7 Suppl 1:25-7.
49. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014;348, g3725-g3725.
50. Walsh R. Lifestyle and mental health. *Am Psychol.* 2011;66:579-92.
51. Wilson JS, Roman BJ. More than medication-achieving goals through psychotherapy in patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4:40-6.
52. Ravona-Springer R, Davidson M. Considerations in psychotropic treatments in dementia—Can polypharmacy be avoided? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1107-17.



## Review Article

# An International Curriculum for Neuropsychiatry and Behavioural Neurology



Perminder Sachdev\*, Adith Mohan

Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry University of New South Wales Neuropsychiatric Institute Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 April 2017

Accepted 6 May 2017

Available online 16 June 2017

#### Keywords:

Neuropsychiatry

Behavioural neurology

Curriculum

Brain disease

Neuropsychiatric training

### ABSTRACT

With major advances in neuroscience in the last three decades, there is an emphasis on understanding disturbances in thought, behaviour and emotion in terms of their neuroscientific underpinnings. While psychiatry and neurology, both of which deal with brain diseases, have a historical standing as distinct disciplines, there has been an increasing need to have a combined neuropsychiatric approach to deal with many conditions and disorders. Additionally, there is a body of disorders and conditions that warrants the skills sets and knowledge bases of both disciplines. This is the territory covered by the subspecialty of Neuropsychiatry from a 'mental' health perspective and Behavioural Neurology from a 'brain' health perspective. This paper elaborates the neuropsychiatric approach to dealing with brain diseases, but also argues for the delineation of a neuropsychiatric territory. In the process, it describes a curriculum for the training of a neuropsychiatrist or a behavioural neurologist who is competent in providing a unified approach to the diagnosis and management of this set of conditions and disorders. The paper describes in some detail the objectives of training in neuropsychiatry and the key competencies that should be achieved in such higher training after a foundational training in psychiatry and neurology. While aiming for an internationally relevant training program, the paper acknowledges the local and regional differences in training expertise and requirements. It provides a common framework of training for both Neuropsychiatry and Behavioural Neurology, while accepting the differences in skills and emphasis that basic training in psychiatry or neurology will bring to the subspecialty training. The future of Neuropsychiatry (or Behavioural Neurology) as a discipline will be influenced by the successful adoption of such a unified training curriculum.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: p.sachdev@unsw.edu.au (P. Sachdev).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.001>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Un currículo internacional para neuropsiquiatría y neurología conductual

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

Neuropsiquiatría  
Neurología conductual  
Currículo  
Enfermedad cerebral  
Entrenamiento  
neuropsiquiátrico

Los grandes avances en las neurociencias en las últimas 3 décadas han hecho hincapié en la comprensión de las perturbaciones en el pensamiento, el comportamiento y las emociones. Mientras que la psiquiatría y la neurología se ocupan de enfermedades del cerebro, recientemente ha habido una creciente necesidad de tener un enfoque neuropsiquiátrico combinado para tratar muchos trastornos. Además, hay múltiples condiciones en las que confluyen habilidades y bases de conocimiento de ambas disciplinas. Este es el territorio cubierto por la subespecialidad de Neuropsiquiatría desde una perspectiva de salud «mental» y la Neurología Conductual desde una perspectiva de salud «cerebral». Este artículo elabora el enfoque neuropsiquiátrico para tratar las enfermedades cerebrales, pero también discute los límites del territorio neuropsiquiátrico. En este proceso, se describe un currículo para la formación de un neuropsiquiatra o un neurólogo conductual competente para proveer un abordaje integral en términos diagnósticos y terapéuticos. El documento describe con cierto detalle los objetivos de la formación en neuropsiquiatría y las competencias clave que se debe alcanzar en dicha formación superior, después de una formación inicial en psiquiatría y neurología. Al mismo tiempo que aspira a un programa de formación internacionalmente pertinente, el documento reconoce las diferencias locales y regionales en materia de conocimientos y requisitos de formación. Proporciona un marco común de formación tanto para la Neuropsiquiatría como para la Neurología Conductual, aceptando las diferencias en habilidades y el énfasis que la formación básica en psiquiatría o neurología traerá a la formación de la subespecialidad. El futuro de la Neuropsiquiatría (o Neurología Conductual) como disciplina estará influido por la instauración exitosa de un currículo de capacitación unificado.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.

## Introduction

Neuropsychiatry (NP) involves the application of neuroscientific principles to the study of disturbances in thought, behaviour and emotion. Its broader definition encompasses a wide territory that includes all of psychiatry and much of neurology. This in fact was the conceptualisation of NP in the early throes of its development in the 19th century.<sup>1</sup> Historical developments, however, led to the emergence of psychiatry and neurology as two distinct disciplines with a wide and sometimes unbridgeable gulf between them. NP thereby came to define itself as a border discipline, valiantly attempting to bridge the gulf between two disciplines, both studying the same organ but with different tools and biases.<sup>2</sup>

The development of psychiatry and neurology as distinct disciplines was for more than historical reasons. The disciplines require different, albeit complementary, sets of skills, training experiences and baskets of knowledge. Psychiatry prides itself in its rich phenomenological descriptions, nuanced observation of behaviour, highly sophisticated interviewing skills, interpersonal sensitivity, ability to deal with ambiguity, and the seamless synthesis of the biological with the psychological. Only an exclusive training in psychiatry can deliver competence of all this. Indeed, an ability to use an interview both for diagnosis and treatment, and to achieve both objectives concurrently, is a skill only years of psychiatric training and practice can deliver. Neurology lays claim to its unabashed empiricism, rigorous clinical examination skills and its pure

objectivity, again requiring considerable exposure and training in the traditional subject matter. These differences seem sufficient to ensure that the two disciplines are unlikely to be subsumed under one super discipline of NP, even though new developments in neuroscience are likely to blur their boundaries forever more.

How then can NP, if it defines itself as a border-zone discipline, survive and thrive? Are the fortunes of the border-zone not dependent upon the vagaries of the two disciplines that it joins (or separates)? The approach we recommend is to chart neuropsychiatric “territory” and define the neuropsychiatric “approach”. The latter combines the skills required of the two disciplines into a unique set, which along with expertise in neuropsychology, neuroimaging and neurophysiology makes a neuropsychiatrist well equipped to traverse the neuropsychiatric territory.<sup>3</sup> Training in NP thereby relies on a curriculum that clearly defines the territory to be covered and the unique skills that a neuropsychiatrist must develop. This paper attempts to describe both.

The curriculum of NP must take into consideration the somewhat different emphasis that behavioural neurology (BN) brings. For most purposes, the two sub-disciplines of NP and BN differentiate themselves by approach rather than substance, as the subject matter is very similar, if not identical. Since NP stems out of psychiatry and BN from neurology, the proponents bring different biases and propensities to the subject matter. The United Council for Neurologic Subsidiaries (UCNS) of the USA has a common core curriculum for BN and NP (<http://www.ucns>).

org/go/subspecialty/behavioral/certification), a position that we support, although textbooks of BN<sup>4</sup> (e.g., Marsel Mesulam, 2000) do not necessarily take this position. This paper describes the curriculum of NP, and identifies areas of particular importance to BN so that it can be readily adapted to the latter. It also recommends a period of apprenticeship in both psychiatry and neurology, crowned by training specifically in NP or BN.

Currently, there are few training programs worldwide that are exclusive to NP and lead to a specific NP specialist accreditation. In most countries, trainees who gain experience in NP do so within general adult psychiatry, old age psychiatry, child psychiatry or forensic psychiatry, thereby covering only part of the subject matter and a dilute version of the neuropsychiatric approach. This is true even for countries in which a number of NP specialist positions exist. Some countries, in particular the USA, have provision for dual training in neurology and psychiatry, with certification in both disciplines. While this approach meets some of the requirements of training in NP, it is important to appreciate that this may not be enough for competence in NP, as training separately in the two disciplines could skirt the core business of NP, and a period of training in NP *per se* is essential. We recommend this to be a period of two years, considering the wide range of experiences necessary for a neuropsychiatrist.

---

### Overarching Goals of a Training Program

The overall objective of a NP training program is to produce a specialist who is competent in the diagnosis and management of a range of neuropsychiatric disorders, and is able to function as a consultant to other specialists, often working in psychiatry or neurology. This requires a sound knowledge base of neuroscience, in relation to neuroanatomy, neurophysiology, neurochemistry and neuropharmacology, as well as the basic subject matter of psychiatry and neurology. This is then complemented by developed expertise in the use of specialised neuropsychiatric investigations, which include neuroimaging (both structural and functional), neurophysiology (in particular, electroencephalography) and neuropsychology. The neuropsychiatrist must be an expert diagnostician, and should attempt to master the biological treatments of psychiatry and the common therapeutics of neurology, but without ignoring the principles of psychotherapeutic and rehabilitative approaches. Since neuroscience is a rapidly expanding discipline, a neuropsychiatrist must combine academic pursuit with clinical work. This would enable them not only to be able to critically evaluate research evidence, but to actively pursue the advancement of knowledge. Neuropsychiatrists are also expected to be good teachers and mentors to ensure that the discipline can grow into the future.

---

### Neuropsychiatry Training: Its Overall Structure

Training in NP assumes a good basic training in psychiatry and neurology. The structure of the program therefore requires an initial period of training in both specialties. In most cases, this requires three years of training in psychiatry and one year

in neurology, although this could be reversed if the primary affiliation is with neurology and BN the notional area of specialisation. This would be followed by a period of training, generally for two years, in NP, as an advanced trainee or a Fellow. Some training programs have provision for only one year of NP training. As the curriculum below will suggest, this is inadequate to cover the subject matter and the diversity of clinical experience required.

The setting of the training is important. Basic training in psychiatry and neurology can occur in training programs for these specialties without any additional requirements, although being cognisant of the long-term objectives is an advantage. Advanced training in NP itself should occur in a tertiary training centre. Such a centre will generally be in a University-affiliated hospital, with access to advanced neuroimaging and neurophysiology. The NP Training Centre would ideally be staffed by 2 or more neuropsychiatrists and 1 or more clinical neuropsychologists. It is advantageous to have a behavioural neurologist on the staff as well. In addition, the training centre should have a close working relationship with general psychiatric, clinical neurology and neurosurgical services. In addition to clinical excellence, the training centre should have an active research program, and training in research should be embedded in the training experience at the Centre.<sup>5</sup>

This paper goes into some detail on the content of the training program, with the appreciation that each training centre will offer its unique experience, and not all elements of the curriculum can be adapted to every program. Of course, every program would adequately address the core training requirements in the assessment, diagnosis and treatment of common neuropsychiatric disorders from a broad perspective. The usual style is that of an apprenticeship, admixed with some didactic work. Since NP training comprises the 5th and 6th years of specialist training, the trainee is expected to assume much clinical responsibility.

The training is usually in the apprenticeship style, with some didactic work. There is generally a continuous evaluation process, based on a few formal assessments and/or a series of informal assessments by the supervisors. A project based on original research or systematic reviews should form part of this training to prepare the trainee for a life-long period of education and professional enhancement. In a rapidly advancing field, this lifelong commitment is critical, and preparation for this should begin in the early years of training. It is important that all this occurs in a setting of the highest ethical standards of conduct in clinical practice and scholarly work. The training will generally include clinical experience in a range of settings that include memory clinics, movement disorder clinics, and tertiary consultation in the general hospital and epilepsy services amongst others, such that clinical expertise of the training will extend to the range of disorders included in the curriculum below. In the USA, for instance, 32 accredited Fellowship programs across the country offer a structured 2-year clinical and research experience following a prescribed curriculum. Individual programs require accreditation by the United Council for Neurologic Subspecialties to ensure standardised delivery of clinical teaching and supervision.

The NP trainee will be expected to undertake a research project, especially in the second year of training. This could be in the form of a systematic review or, preferably, original research, with the aim of a peer reviewed publication upon completion.

It is important to pay due attention to the evaluation process. In the United States, a certification has been developed based on an evaluation process prior to a Fellowship of the Board being awarded. Many other countries, such as Australia, do not have a certification for NP. In such cases, trainee evaluation is usually a continuous process that relies on the supervisor's oversight, use of log books and documentation of milestones.

## Neuropsychiatry Training: Specific Objectives

The objectives of a training program should span a broad range as the training not only builds a sound knowledge base and develops diagnostic and treatment, skills; it also fosters an attitude of care and respect, and an interest, if not passion, for advocacy for better treatment for sufferers of neuropsychiatric disorders. The objectives can be summarised as follows:

### 1. Developing a sound knowledge base

The corpus of knowledge on which NP is based is growing rapidly, especially with the major advances in neuroscience. The trainee should be equipped with a sound grasp of the fundamentals and a reasonable knowledge of important factual information in each of the following areas:

#### 1a. Basic Neuroscience

The objectives can be summarised as follows: a) Knowledge of the structure and organisation of the brain at both macroscopic and microscopic levels; NP is particularly interested in the limbic system and the frontal lobe, and the cognitive substrates of cognition and emotion; b) there is increasing interest in neuronal networks or 'circuits' in the understanding of brain-behaviour relationships, with the modern neuropsychiatrist being also recognised as a 'circuit psychiatrist';<sup>6</sup> for instance, there are circuits for positive and negative valence within the amygdala with different connections, plasticity mechanisms and behavioural correlates;<sup>7</sup> c) the neurochemistry of the brain is another important area, as it forms the basis of neuropsychopharmacology; since many neuropsychiatric disorders are developmental or relate to ageing, brain development and change across the lifespan are important areas of study; d) the NP trainee should also learn the basic tenets of neurophysiology to better disorders such as epilepsy and the encephalopathies, and use diagnostic techniques such as electroencephalography (EEG); e) the same applies to the principles of neuroimaging, both structural and functional, with an emphasis on magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET), and f) there are also major implications for NP in the growing knowledge relating to genetics and epigenetics; trainees may choose to follow a standard textbook of neuroscience as the basis of knowledge acquisition.<sup>8,9</sup>

#### 1b. Applied Neuroscience

The NP must learn about the neuroscientific underpinnings of the investigations used and the treatments applied to the patients.

1. Knowledge of neurophysiology translates into the understanding of EEG and event-related potentials (ERPs), both essential diagnostic techniques in NP.<sup>10</sup>
2. Since neuroimaging is central to a neuropsychiatric work-up, good knowledge of brain structure and function, and their relationships must be supplemented with the basics of neuroimaging, especially magnetic resonance and positron emission tomography. Neuropsychiatrists use all modalities of imaging, such as structural imaging using CT and MRI, and functional imaging using fMRI, PET, SPECT, quantitative EEG and magnetoencephalography (MEG).<sup>11</sup>
3. Brain stimulation (or neuromodulation) is a growing field within NP, and the trainee should familiarise with the principles of electroconvulsive treatment (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), vagus nerve stimulation (VNS) and deep brain stimulation (DBS).<sup>12,13</sup>
4. Other technological developments in applied neuroscience are occurring rapidly, including computerised testing, computerised cognitive training, neurofeedback, brain-computer interface and virtual reality. Since neuropsychiatry is at the forefront of physical treatments for mental disorders, it behoves the neuropsychiatrist to keep abreast of these developments. Notable examples include the use of ketamine in depression,<sup>14</sup> and the focus on targeting inflammatory and neuroimmune pathways in psychosis and mood disorders.<sup>15</sup>

#### 1c. Neuropsychiatric Disorders

A reference has been made above to the neuropsychiatric 'territory'. While it is impossible to completely delineate this, some disorders that comprise it include: neurocognitive disorders including the dementias (Alzheimer's disease, vascular dementia, front-temporal dementia, dementia with Lewy bodies, other) and predementia syndromes (e.g. mild cognitive impairment); delirium and related syndromes; disorders of arousal (coma, persistent vegetative state, catatonia), seizure disorders especially in relation to their psychiatric and behavioural aspects and nonepileptic seizures; movement disorders, especially drug-induced movement disorders (tardive dyskinesia, akathisia, parkinsonian side effects, neuroleptic malignant syndrome), psychiatric aspects of movement disorders such as Parkinson's disease, Huntington disease, and dystonia; psychogenic movement disorders; psychiatric aspects of traumatic brain injury; secondary psychiatric disorders, i.e. psychosis, depression, mania, and anxiety disorders secondary to 'organic' brain disease; substance-related psychiatric disorders; attentional disorders (adult ADHD and related syndromes); tic disorders, including Tourette's; neurodevelopmental disorders and psychiatric aspects of sleep disorders.<sup>16,17</sup>

By the completion of training, neuropsychiatry trainees should be competent in assessing and treating most of the above disorders, including their atypical presentations such as psychosis, 'pseudodementia', 'masked' depression,

'conversion' disorders and behavioural disorders. They should be knowledgeable about the aetiopathogenesis and epidemiology of these disorders. In management, they should be able to interpret medical, psychological and neurodiagnostic investigations; use psychopharmacology<sup>18</sup> and ECT with some confidence; be familiar with other physical treatments (in particular novel brain stimulation therapies such as rTMS, tDCS, VNS, DBS);<sup>19</sup> knowledgeable about the application of psychotherapies, including supportive, cognitive-behavioural, group and family therapies as they relate to neuropsychiatric patients; and be familiar with rehabilitation programs, management in forensic settings, and strategies that meet the needs of carers including the role of self-help groups, including Alzheimer's Association, Tourette Syndrome Association, and other consumer organisations. The neuropsychiatrist should understand the influence of specific factors on the diagnosis, treatment and care of neuropsychiatric disorders, including age, intellectual capacity including handicap, medical illness and disability, gender, culture, spiritual beliefs, socio-economic status, psychiatric comorbidity, polypharmacy, and support factors.

#### 1d. Neuropsychology and Cognitive Neuroscience

While neuropsychology is a discipline in itself, a neuropsychiatrist should be well versed in the principles of neuropsychology, be able to perform competent cognitive assessments at the bedside and in the clinic, and liaise with the neuropsychologist in the team competently and assuredly.<sup>20</sup> Cognitive neuroscience is a related discipline which studies the biological principles underlying cognition and includes cognitive psychology, computational modelling and behavioural genetics<sup>21</sup> with increasing impact on neuropsychiatric practice.

#### 1e. The Brain Mind Relationship

A neuropsychiatrist confronts issues related to the mind-brain debate on a regular basis, with duality of the brain (body) and mind being embedded in popular culture. Understanding of this and other neurophilosophical issues is important to equip the neuropsychiatrist to bridge the gulf between psychiatry and neurology.<sup>22</sup> Being at the forefront of neuroscientific developments, the neuropsychiatrist also must have considered views on neuroethical debates surrounding brain stimulation and the augmented self, authenticity and alienation of self-experience.<sup>23</sup>

#### 1f. Medicine in Relation to Neuropsychiatry

By the completion of training, neuropsychiatry trainees should be knowledgeable about medical and surgical conditions in general, and particularly those that relate to psychiatric practice, such as neurology, neurosurgery, geriatrics, and rehabilitation medicine. The neuropsychiatrist is also called upon to function in the liaison-consultation role for neurology, neurosurgery and geriatrics, among other disciplines.

#### 1g. Medicolegal Context

Aspects important for NP include the mental health and guardianship legislation, including its local application,

testamentary capacity, enduring power of attorney, informed consent, assessment of older offenders and fitness to plead.<sup>24</sup>

#### 1h. Prevention and Health Promotion in Neuropsychiatry

The importance of primary prevention and health promotion cannot be over-emphasised, and many late-life neuropsychiatric disorders are important candidates for this. In fact, a life span perspective needs to be taken to achieve effective primary prevention, and involvement of the neuropsychiatrist should extend beyond the clinic in this regard.

#### 1i. Service Issues

The delivery of neuropsychiatric services encounters economic, geographical, ethical and political constraints which the neuropsychiatrist must expertly navigate to be able to be an effective advocate for the patients.

#### 1j. Professional responsibility

A trainee should be knowledgeable about the principles of medical ethics, the development of professional attitudes and mechanisms for the development and maintenance of clinical competence, acknowledging the need for professional and public accountability.

#### 1k. Research Methods

A neuropsychiatrist is also a researcher who is familiar with the principles of the scientific method and is able to evaluate developments in neuropsychiatric research. This can be achieved through seminars, journal clubs, targeted courses and personal study.

### 2. Developing Core Neuropsychiatric Skills

#### 2a. Assessment of Neuropsychiatric Patients

The assessment skills required of a neuropsychiatrist are a combination of psychiatric and neurologic skills, and include: good psychiatric interviewing; performing a competent neurological assessment;<sup>25</sup> using cognitive tests at the bedside and in the clinic competently; appropriately referring people for neuropsychological assessments and utilising neuropsychological reports in the patient work-up; using neuroimaging and neurophysiological investigations adeptly and liaising with expert neuroradiologists, nuclear physicians neurophysiologists and neuropathologists when appropriate. The NP trainee should be able to conduct the assessment and both hospital and community settings, and be able to take sociocultural and familial factors into consideration in understanding behaviour. The trainee should also learn to assess functional capacity in various settings.

#### 2b. Management of Neuropsychiatric Patients

The trainee should gain adequate experience in the management of common neuropsychiatric conditions (1c above) in various hospital, outpatient and community settings. This involves the use of both physical and psychological therapies,<sup>26</sup> although the expertise should be particularly manifest in the use of physical treatments. Neuropsychiatric treatment should be holistic, taking biological, psychological and social factors into consideration, and not be exclusively physical.

### 2c. Medico-legal Assessments

The neuropsychiatrist is frequently called upon to perform assessments for testamentary capacity, guardianship, enduring power of attorney, competency and informed consent. In addition, assessments for brain injury in relation to trauma may be necessary, and the requirements of a medicolegal setting must be taken into account.<sup>27</sup> Experience in writing reports for the court is an important neuropsychiatric skill to be developed.

### 2d. Prevention and Health Promotion

With the increasing emphasis on health promotion and illness prevention, neuropsychiatry should incorporate primary prevention as an integral part of the treatment offered. This will include lifestyle factors, physical exercise, cognitive training, nutrition, control of vascular risk factors, prevention of brain trauma and control of substance use.

### 2e. Neurorehabilitation

With the recognition that the brain is exceedingly plastic under certain circumstances, the emphasis on rehabilitation in neuropsychiatric disorders has grown. Neuropsychiatry should pay due attention to this, with the recognition that neurorehabilitation has emerged as a separate discipline in itself.<sup>28</sup>

### 2f. Research Project

A neuropsychiatrist is also a researcher, and a trainee should go through the entire research cycle: literature review, development of a research plan, an ethics approval process, data collection, analysis and preparation of a dissertation or paper for publication. This is best begun in the first year and completed in the second. If original research is impractical, a systematic review may be an alternative. The trainee should aim for a first author publication in a peer reviewed journal by the end of their training.

## 3. Developing an Attitude of Care and Advocacy

The services available for neuropsychiatric disorders do not often match the great disability in the sufferers and burden on their careers and supporters that these disorders produce.<sup>29</sup> Neuropsychiatrists must recognise their role as physicians and healers, putting the patients' health foremost, and becoming advocates for their healthcare needs in the health system and society in general.<sup>30</sup>

## 4. Evaluation and Certification

Evaluation is an important component of any training program, and varying strategies have been applied by NP training programs. In Australia, in line with the current competency based training system in place for trainees in other sub-disciplines of psychiatry, a series of formative assessments to evaluate the acquisition of key competencies in neuropsychiatry has been proposed. In other jurisdictions, methods of assessment should comprise a combination of validated self-assessment, observed interviews by a supervisor, case presentations, maintenance of a clinical log book, and some formal review of progress. We recommend a continuous

process of assessments through the period of the training, with the supervisors having primary oversight, rather than exclusive reliance on an exit examination. If Board certification is an objective, some form of end of training assessment is recommended, with appropriate procedures for evaluation and redress.

---

## Neuropsychiatric Training: Key Competencies

Based on the above objectives, some key competencies for a neuropsychiatric trainee have been described. There is a set of clinical skills that form the core basis of neuropsychiatric practice. These skills are quite general and apply to all aspects of neuropsychiatry. A number of specific modules are then described, and 2 modules are described in detail. A trainee should be expected to develop good competency in the core skills as well as in the most salient specific modules. However, not all modules will be mastered to an equal degree, and the time spent in any particular module may be influenced by the setting and the facilities available. A basic level of competence is expected in each module in a 2-year training program. Training programs should endeavour to achieve this by bringing in resources from without if they do not exist within in program, or by collaborating with other programs in exchanges so as to share expertise and be able to provide the full range of training experience.

### 1. Core Skills Module

#### 1.1. Knowledge base in Neuroscience

- Knowledge of brain structure at the macroscopic and microscopic levels, in particular the knowledge of neuronal networks, the limbic system, the neuroanatomical substrates of memory and the frontal executive system.
- A knowledge of CNS structure-function correlations.
- Knowledge of neurochemistry, especially neurotransmitter and receptor function.
- The biochemical basis of neuropsychopharmacology.
- The basic principles of neurophysiology.
- The basic principles of neuroimaging, structural and functional.
- The basic principles of genetics and immunology as they apply to the CNS.
- The basic principles of neuropsychology and cognitive neuroscience.
- A basic grasp of issues related to the mind-brain debate, the biology of consciousness and other neurophilosophical issues.
- Research methods and biostatistics.

#### 1.2. Clinical Skills in Neuropsychiatry

- Undertake clinical assessment of patients with neuropsychiatric problems.
  - Take a neuropsychiatric history.
  - Perform a neuropsychiatric assessment.
  - Perform a cognitive examination (simple and extended). A neuropsychiatrist should develop competency not only in conducting an extended cognitive assessment at the

bedside or in the clinic, but also in interpreting results of such an examination in order to determine whether the patient is suffering from a dementing illness, a confusional state or a specific cognitive deficit. Part of the skill would involve placing the results of the examination in the context of the patient's educational and social background and pre-morbid level of functioning.

- Perform a neurological examination.
- Construct a neuropsychiatric differential diagnosis.
- Undertake and plan the investigation of a patient with neuropsychiatric problems.
  - Understand the need for relevant medical investigations, including relevant haematological, metabolic, bacteriological, virological, immunological and toxicological investigations of relevance to NP. Develop the knowledge to interpret the results and pursue further investigations as needed.
  - Competence in key neuropsychiatric investigations including the use of neurophysiology such as EEG, ERPs, nerve conduction studies and telemetry, cerebrospinal fluid examination, nerve, muscle and brain biopsy, sleep study, and other such investigations as required.
  - Indications for, and interpretations of, the various forms of brain imaging, both structural and functional, including MRI, CT, SPECT, PET, etc. The trainee should have sufficient familiarity with these techniques to be able to describe them to a patient and their family/carer and to be able to interpret the results. The trainee should know when such investigations are likely to alter management or treatment decisions and should have some understanding of their theoretical importance. The trainee should have sufficient first-hand knowledge of CT and MRI brain scans to be able to detect salient abnormalities and critically assess an expert neuroradiological report.
  - Neuropsychological assessment: the trainee should be competent on conducting an extended cognitive assessment in the clinic and at the bedside, and also appropriately liaise with a clinical neuropsychologist when formal assessments are warranted.
- Prescribe and oversee treatment to patients with neuropsychiatric disorders.
  - The trainee will be familiar with the biological, psychological and social aspects of intervention and will be able to combine them judiciously for the benefit of the patient.
  - The trainee should have sufficient skills to explain the mode of action, benefits and side effects of these treatments to fellow health professionals, patients and their families; be familiar with the principles of treatment of major neurological disorders and be familiar with neuropsychiatric complications of such treatment.
  - The neuropsychiatrist should also be aware of the neurological manifestations and complications of psychiatric treatment and advise patients and professionals on evaluating the importance of these and in minimising their occurrence and severity. She/he must be familiar with potential drug interactions between psychiatric and neurological medications and other treatments. This will include the awareness of the risks associated with

prescribing psychotropic drugs to patients with neurological and neurosurgical diseases and have a working knowledge of non-pharmacological treatments in neurological and neuropsychiatric disorders.

- The trainee will have competence in the assessment for and the administration of electro-convulsive therapy (ECT) in its current form. The trainee should have some understanding of the newer physical treatments such as transcranial magnetic stimulation (TMS), vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS), and other physical treatments.
- She/he should also acquire knowledge of the principles of neuro-rehabilitation and familiarity with the concepts of disability and handicap. The trainee should be able to assess the need for physical or cognitive rehabilitation and be able to liaise with a rehabilitation service to meet the needs of the patient.
- To diagnose and treat patients with medically unexplained neurological symptoms. The neuropsychiatrist is frequently called upon to diagnose and treat patients with neurological symptoms that do not have an identifiable physiological cause, such as in conversion, dissociation and factitious disorders. She/he should be able to work with colleagues in other disciplines to determine which further tests and investigations are necessary or not as the case may and to competently handle such cases. NP training should include competence in understanding the possible social, cultural and family influences on unexplained neurological symptoms.
- Working with other disciplines. The trainee should be able to grasp the principles behind cognitive behavioural treatments for NP patients and be able to plan and oversee such treatments carried out by another professional such as a trained nurse or clinical psychologist. She/he should be aware of the relationship between NP and allied psychiatric subspecialties such as old age, child and learning disability psychiatry, and which sub-discipline patients might most appropriately be served by.

### 1.3. Critical Thinking in Neuropsychiatry—Research and Scholarship

A specialist training in NP will equip the trainee to think critically in the field, assess empirical evidence and evaluate published and unpublished claims. This skill can be developed by means of journal clubs, attendance at research meetings, research presentations, short-term courses, etc. It is expected that the trainee will undertake a research project. This should ideally involve all the steps in an empirical project (background review, design of study, applying for ethics clearance, data gathering and analysis, and report preparation). However, it may take the form of a critical review of a current topic, or a case series. The trainee will produce a report of a publishable standard, as judged by the supervisors, and will be encouraged to publish in a peer-reviewed journal. The research report is a mandatory component of the training to be completed by the end of year 2 of the training.

## 2. Specific Modules

A number of specific modules have been identified for both clinical experience and knowledge base. A trainee is expected to be exposed to typical cases from each of the modules. While each training program will differ in relation to the depth of exposure in each of the modules, the total lack of exposure in any module should not be accepted, and the trainee should have the opportunity to visit another centre to fill a gap in the training. Details for each of these modules have been previously described, but an example is given of the salient content of one module only.

### Specific Modules

- Disorders of arousal (e.g., coma, persistent vegetative state, minimally conscious state, etc.).
  - Disorders of attention (e.g., delirium, confusion, neglect/visuospatial disturbances).
  - Neurocognitive disorders — dementia in the elderly (Alzheimer's, vascular, DLB, FTD, PDD, Huntington's, CJD, mixed, other), early-onset dementia, mild neurocognitive disorder (including neurodegenerative disorders, infectious disorders, e.g. HIV, traumatic brain injury, substance-related); focal cognitive disorders (amnesia, aphasia, apraxia, abulia, disinhibition, impulse control disorders, Klüver Bucy syndrome, etc.).
  - Cerebrovascular disease and neuropsychiatric disorders (neurocognitive disorders, depression, other).
  - Seizure disorders, epileptic and nonepileptic (psychiatric aspects).
  - Movement disorders — drug-induced (tardive dyskinesia, akathisia, parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome), psychiatric aspects of other movement disorders (Parkinson's disease, idiopathic dystonia, etc.), tic disorders.
  - Traumatic brain injury and its psychiatric consequences.
  - Secondary psychiatric disorders, i.e. psychosis, depression, mania, anxiety disorders and obsessive compulsive symptoms and disorder secondary to 'organic' brain disease.
  - Substance-related psychiatric disorders — alcohol, drugs of abuse, etc.
  - Psychiatric aspects of immunological disorders, including autoimmune encephalitis and chronic fatigue syndrome.
  - ADHD and behavioural disorders.
  - Sleep disorders, neuropsychiatric aspects.
  - General Hospital Liaison Neuropsychiatry.
  - Developmental Neuropsychiatry (learning disorders, developmental disability including intellectual handicap, pervasive developmental disorders and related syndromes).
  - Neuropsychiatric rehabilitation.
  - Forensic neuropsychiatry.
- 
- Module (example): Seizure disorders, neuropsychiatric aspects**
- ### Specific competencies
- Undertake a clinical assessment of patients with suspected epilepsy.
  - Take a seizure history.
  - Take a neuropsychiatric history focusing on eliciting impact of seizure disorder on the patient.
  - Take a history from an informant.
  - Perform a neurological examination on patients with suspected epilepsy.
  - Construct a formulation with differential diagnoses for the seizure type and syndrome, along with discussion of aetiology.
  - Assess patients suspected of having non epileptic seizures (NEAD).
    - Be familiar with the main features differentiating epilepsy and NEAD.
    - Be familiar with the co-existence of epilepsy and NEAD.
    - Be familiar with the management of NEAD.
  - Undertake investigation of patients with suspected epilepsy.
    - Be familiar with EEG recording and interpretation (including the limitations) in people with epilepsy.
    - Be familiar with the indications for and interpretation of structural and functional neuroimaging in people with epilepsy.
  - Prescribe treatment to patients with coexisting neurological disorder.
    - Be familiar with social and psychological interventions for the treatment of epilepsy including relaxation techniques and other behavioral methods of controlling/inhibiting seizures.
    - Be familiar with the principles of the medical treatment of the different seizure and syndrome types.
    - Be familiar with potential drug interactions between psychiatric medications and anticonvulsants.
    - Be aware of the risks associated with prescribing psychotropic agents to patients with epilepsy.
    - Be familiar with the surgical treatment of epilepsy including vagal nerve stimulation.
  - Assess and manage special patient groups with epilepsy.
    - Be familiar with the difficulties in assessing and managing seizure disorders in children and adolescents with epilepsy, including issues around puberty.
    - Be familiar with the difficulties in assessing and managing seizure disorders in women with epilepsy, including catamenial epilepsy, contraception, pregnancy, teratogenicity, polycystic ovarian syndrome, menopause.
    - Be familiar with the difficulties in assessing and managing seizure disorders in older age patients, including cognition and issues regarding concomitant physical illnesses and medication.
    - Be familiar with the difficulties in assessing and managing seizure disorders in patients with learning disability including aetiology, difficulty eliciting a history, cognitive and treatment issues.
  - Assess and manage psychiatric co-morbidity in people with epilepsy: pre-ictal, ictal, post-ictal, interictal and iatrogenic.
    - Be familiar with the diagnosis and management of depression in people with epilepsy including the risk of suicide.
    - Be familiar with the diagnosis and management of anxiety/panic attacks in people with epilepsy, including the

difficulties in differentiating between panic attacks and ictal panic.

- Be familiar with the diagnosis and management of psychosis (post-ictal psychosis, chronic interictal psychosis and forced normalisation) in people with epilepsy.
- Be familiar with the diagnosis and management of cognitive dysfunction in people with epilepsy, resulting from seizures and anticonvulsant medication, including the role of neuropsychological assessments.
- Be familiar with the diagnosis and management of sexual dysfunction in people with epilepsy.
- Be familiar with the diagnosis and management of disorders of impulse control (anger/irritability, drug/alcohol problems) in people with epilepsy.
- Be familiar with quality of life issues in people with epilepsy, such as stigma, locus of control, employment/relationship difficulties.
- Be aware of the issues involved in the medico-legal aspects of epilepsy.
- Be aware of the driving license implications of having epilepsy.
  - Be familiar with the concept of automatisms when used as a defence in court.
  - Liaison with Epilepsy Surgery Program.

In centres affiliated with Epilepsy Surgery programs, the trainee should become familiar with the psychiatric issues involved in the assessment of candidates for epilepsy surgery, and be able to provide pre-operative consultations and post-operative follow-up to such patients.

## Behavioural Neurology

The Society for Behavioral and Cognitive Neurology (SBCN) of the United States defines Behavioural Neurology (BN) as having a focus on the “clinical and pathological aspects of neural processes associated with mental activity, subsuming cognitive functions, emotional states, and social behaviour” (<http://the-sbcn.org/1733.cfm>), thus emphasising the close alignment in content and curricula between NP and BN. The reliance on advances in functional neuroimaging, electrophysiological methods and cognitive neuroscience to advance the field of BN further underscores the commonalities between the two subspecialties. It was in recognition of this shared interest that the SBCN in discussions with the American Neuropsychiatric Association (ANPA) proposed a joint accreditation for BN and NP to the American Academy of Neurology (AAN) in 2003, having this approved as a joint subspecialty a year later. Given the relatively smaller size of ANPA membership at the time, this combined effort provided the respective governing bodies with the opportunity to combine forces in favour of better defined accreditation and certification requirements. The new subspecialty of ‘BN and NP’ was defined as a “medical specialty committed to better understanding links between neuroscience and behaviour, and to the care of individuals with neurologically based behavioral disturbances”.<sup>31</sup> This definition reiterates much of what we have said above about NP itself and there is much overlap in the curricular content. The distinction therefore lies in the approach of the trainee in NP who comes

from a background of apprenticeship in Psychiatry having developed skills in the detailed observation and phenomenological description of the nuances of behaviour disturbances. A clear distinction in the curricula of NP and BN is therefore not possible, with the variations being determined by differences in emphasis, setting and prior training strengths and weaknesses.

## Neuropsychiatry for the General Psychiatrist

With the recent push to reconfigure psychiatric disorders on the basis of underlying neuroscientific principles,<sup>32</sup> the importance of neuroscience in contemporary psychiatry cannot be over-emphasised. Basic neuroscience and the principles of NP should therefore be part of any psychiatric training program.<sup>33</sup> The knowledge base to rely upon is no different from that discussed above, except that the depth and breadth will necessarily be limited in a general psychiatry context. It is important that all psychiatry training programs aim to achieve this training goal. Neuropsychiatrists, as teachers and academics, have a central role to play in imparting this knowledge and training.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

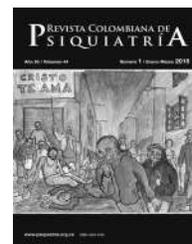
## Acknowledgments

The authors thank the members of the Curriculum Committee of the International Neuropsychiatric Association, the Neuropsychiatric Section of the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists and the British Neuropsychiatric Association for their valuable contributions to discussions that led to this document.

## REFERENCES

1. Berrios GE, Markova IS. The concept of neuropsychiatry: a historical overview. *J Psychosom Res.* 2002;53:629-38.
2. Sachdev PS. Whither neuropsychiatry? *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 2005;17:140-4.
3. Sachdev P. Neuropsychiatry — a discipline for the future. *J Psychosom Res.* 2002;53:625-7.
4. Marsel Mesulam M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
5. Sachdev P. Core Curriculum in Neuropsychiatry of the International Neuropsychiatric Association. In: Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K, editors. *Neuropsychiatric Disorders.* Tokyo: Springer Japan; 2010. p. 317-46.
6. Gordon JA. On being a circuit psychiatrist. *Nature Neurosci.* 2016;19:1385-6.
7. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol.* 2007;17:R868-74.
8. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum Steven A., Hudspeth AJ. *Principles of Neuroscience.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
9. Squire L, Berg D, Bloom FE, Lac Sd, Ghosh A, Spitzer NC. *Fundamental Neuroscience.* 4th ed. Oxford: Academic Press; 2012.

10. Schomer DL, Silva FLd. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Filippi M. *Oxford Textbook of Neuroimaging*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
12. Knotkova H, Rasche D. *Textbook of Neuromodulation: Principles, Methods and Clinical Applications*. New York: Springer; 2015.
13. Reti I. *Brain Stimulation: Methodologies and Interventions*. 1st ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2015.
14. Katalinic N, Lai R, Somogyi A, Mitchell PB, Glue P, Loo CK. Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects. *Aust NZ J Psychiatry*. 2013;47:710-27.
15. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:22-34.
16. Yudofsky SC, Hales RE. *Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2007.
17. David A, Fleminger S. *Lishman's Organic Psychiatry: A textbook of neuropsychiatry*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2012.
18. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
19. Hamani C, Holtzheimer P, Lozano AM, Mayberg H. *Neuromodulation in Psychiatry*. 1st ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2016.
20. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
21. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. 2nd ed. New York: W.W. Norton; 2002.
22. Bickle J. *The Oxford Handbook of Philosophy and Neuroscience (Oxford Handbooks)*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2013.
23. Kraemer F. Me, Myself and My Brain Implant: Deep Brain Stimulation Raises Questions of Personal Authenticity and Alienation. *Neuroethics*. 2013;6:483-97.
24. Appelbaum PS, Gutheil TG. *Clinical Handbook of Psychiatry and the Law*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
25. Kaufman DM, Milstein MJ. *Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists*. 7th ed. New York: Elsevier Saunders; 2013.
26. Klonoff PS. *Psychotherapy after Brain Injury: Principles and Techniques*. New York: Guilford Press; 2010.
27. Rosner R. *Principles and Practice of Forensic Psychiatry*. Boca Raton: CRC Press; 2003.
28. Dietz V, Ward N. *Oxford Textbook of Neurorehabilitation*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
29. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386:743-800.
30. Benjamin S, Travis MJ, Cooper JJ, Dickey CC, Reardon CL. Neuropsychiatry and neuroscience education of psychiatry trainees: attitudes and barriers. *Acad Psychiatry*. 2014;38:135-40.
31. Silver JM. Behavioral neurology and neuropsychiatry is a subspecialty. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18: 146-8.
32. Insel TR, Quirion R. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline. *JAMA*. 2005;294:2221-4.
33. Benjamin S. Educating psychiatry residents in neuropsychiatry and neuroscience. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25:265-75.



## Artículo de revisión

# Neuropsychiatry: Towards a Philosophy of Praxis



Jesús Ramirez-Bermudez<sup>a,b,\*</sup>, Rodrigo Perez-Esparza<sup>b</sup>, Luis Carlos Aguilar-Venegas<sup>b</sup>,  
Perminder Sachdev<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Neuropsychiatry, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City, México

<sup>b</sup> Medical School of the National University of Mexico, Mexico City, México

<sup>c</sup> Neuropsychiatric Institute, The Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia

<sup>d</sup> Centre for Healthy Brain Ageing (CHeBA), University of New South Wales, Sydney, Australia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 22 June 2017

Accepted 10 July 2017

Available online 18 August 2017

#### Keywords:

Neurology

Psychiatry

Neuropsychiatry

Behavioral neurology

### ABSTRACT

Neuropsychiatry is a specialized clinical, academic and scientific discipline with its field located in the borderland territory between neurology and psychiatry. In this article, we approach the theoretical definition of neuropsychiatry, and in order to address the practical aspects of the discipline, we describe the profile of a neuropsychiatric liaison service in the setting of a large hospital for neurological diseases in a middle-income country. An audit of consecutive in-patients requiring neuropsychiatric assessment at the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico is reported, comprising a total of 1212 patients. The main neurological diagnoses were brain infections (21%), brain neoplasms (17%), cerebrovascular disease (14%), epilepsy (8%), white matter diseases (5%), peripheral neuropathies (5%), extrapyramidal diseases (4%), ataxia (2%), and traumatic brain injury and related phenomena (1.8%). The most frequent neuropsychiatric diagnoses were delirium (36%), depressive disorders (16.4%), dementia (14%), anxiety disorders (8%), frontal syndromes (5%), adjustment disorders (4%), psychosis (3%), somatoform disorders (3%), and catatonia (3%). The borderland between neurology and psychiatry is a large territory that requires the knowledge and clinical skills of both disciplines, but also the unique expertise acquired in a clinical and academic neuropsychiatry program.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Neuropsiquiatría: hacia una filosofía de la práctica

### RESUMEN

La neuropsiquiatría es una disciplina médica cuyo campo clínico, académico y científico se localiza en el territorio fronterizo entre la neurología y la psiquiatría. En este artículo se aborda la definición teórica de la neuropsiquiatría y, con el objetivo de tratar los aspectos prácticos de la neuropsiquiatría, se describe el perfil de un servicio de interconsulta neuropsiquiátrica en el contexto de un hospital dedicado a las enfermedades del sistema nervioso,

#### Palabras clave:

Neurología

Psiquiatría

Neuropsiquiatría

Neurología conductual

\* Corresponding author.

E-mail address: [jesusramirez@yahoo.com.mx](mailto:jesusramirez@yahoo.com.mx) (J. Ramirez-Bermudez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.07.001>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

en un país de ingreso económico medio. Se incluyó a 1.212 pacientes evaluados consecutivamente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. Los diagnósticos principales fueron infecciones cerebrales (21%), neoplasias del sistema nervioso (17%), enfermedad cerebrovascular (14%), epilepsia (8%), enfermedades de la sustancia blanca (5%), neuropatías periféricas (5%), enfermedades extrapiramidales (4%), ataxias (2%) y traumatismos craneoencefálicos (1,8%). Los diagnósticos neuropsiquiátricos más frecuentes fueron síndrome confusional (36%), depresión (16,4%), demencia (14%), ansiedad (8%), síndromes frontales (5%), reacciones de ajuste (4%), psicosis (3%), trastornos somatoformes (3%) y cata-tonia (3%). El territorio fronterizo entre la neurología y la psiquiatría es extenso y requiere los conocimientos y fortalezas de ambas disciplinas, pero también la pericia entrenada mediante un programa clínico, científico y académico especializado.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.

## A Conceptual Approach to Neuropsychiatry

Neuropsychiatry has been defined as “a field of scientific medicine that concerns itself with the relationship between human behavior and brain function, and endeavors to understand abnormal behavior and behavioral disorders on the basis of an interaction of neurobiological and psychological-social factors.”<sup>1</sup> However, a critical history of neuropsychiatry has shown that this elusive term has different definitions according to philosophical assumptions, investigative techniques, patient populations and therapeutic goals; nevertheless, all forms of neuropsychiatric practice share the foundational claim that mental disorders are caused by changes in the physical conformation of the brain.<sup>2</sup> According to Lishman, neuropsychiatry deals with the borderland between clinical neurology and clinical psychiatry. “Academic neuropsychiatry” is concerned with the brain mechanisms in relation to mental disorders, whereas “clinical neuropsychiatry” deals with those mental disorders which can be demonstrated to owe their origins to brain malfunction of a clearly identifiable nature.<sup>3</sup> German Berrios defines neuropsychiatry as the discipline that studies the psychiatric complications of neurological disease, based on social and scientific narratives developed to understand and deal with mental symptoms found in the context of neurological diseases.<sup>4</sup> According to the American Neuropsychiatric Association, the word “neuropsychiatry” may be used to describe a scientific field (the integrated study of psychiatric and neurologic disorders), but also a medical subspecialty, committed to understand the links between neuroscience and behavior, and to provide care to individuals with neurologically based behavioral disturbances. The Melbourne Neuropsychiatric Center defines neuropsychiatry as the intersection between basic and clinical neuroscience and psychiatry. As a clinical and scientific discipline, it combines principles derived from neurology, psychiatry and neurosciences in general and is often placed in the borders between them.<sup>5</sup>

This article describes the neuropsychiatric aspects of nervous system diseases and the aforementioned intersection between neurology and psychiatry in the context of a neuropsychiatric liaison service in a neurological center, The National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico.

This neuropsychiatric liaison service is clinically oriented, but it is also the basis for a subspecialty program for neurologists and psychiatrists, and provides support to a neuropsychiatric epidemiology research program. As other academic neuropsychiatric programs, it does not obviate the separate roles of neurology and psychiatry; instead, it covers the interface by assessing behavioral disturbances and cognitive impairments, for instance.<sup>6</sup> Furthermore, the interface or borderland described in this paper includes both the field traditionally ascribed to behavioral neurology (starting with well-defined brain lesions related to deficiency syndromes such as aphasia, apraxia and agnosia), and the field ascribed to clinical neuropsychiatry (starting with mental symptoms and syndromes such as agitation, catatonia, and psychosis), as has been emphasized in other academic programs.<sup>7</sup>

## Neuropsychiatric Experiences in a Multidisciplinary Institute

In this article, we describe the philosophy of neuropsychiatry behind a specialized academic and clinical program from the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico. This is a large referral and academic center with a history of over half of a century. Its neuropsychiatric philosophy is informed by two sources: the first source is an interdisciplinary spirit that comes from the founder of the program, Dr. Dionisio Nieto, who was a former student of the Nobel Prize winner and Father of Neuroscience, Santiago Ramón y Cajal.<sup>8</sup> As an example of this interdisciplinary spirit, Dr. Nieto was essentially a psychiatrist within the European psychopathological tradition, but also a neuropathologist. He was involved in the discovery of neurocysticercosis immunological reactions, which represented the first objective diagnostic tool for this parasitic disease. He also studied the role of copper in the neurochemistry of schizophrenia, the possibilities of limbic surgery, and the effectiveness of electroconvulsive therapy in the motor dysfunction of patients with Parkinson's disease. Dr. Nieto performed pioneering experiments with lithium in bipolar disorder patients from Latin America, but also, explored the phenomenology of the mind by testing hallucinogenic compounds (and using neuroscientific researchers as experimental subjects). Finally, he

approached evolutionary neuroscience by writing a book on the brain morphology of dolphins. This wide array of interdisciplinary interest was complemented by a strong philosophical background with a particular interest in epistemology. The first source for our philosophy of neuropsychiatry is precisely the notion of interdisciplinary science. This interdisciplinary theory is scientific because it is built by the analysis of data which obtained by valid methods, and it is experimental because it tests hypothesis, generating new data by means of medical interventions in neuropsychiatric patients.

The second source of our philosophy of neuropsychiatry comes directly from clinical practice. The National Institute of Neurology and Neurosurgery is a large hospital with three hospitalization wards: neurosurgical, neurological, and psychiatric. This provides wide clinical experience that includes patients that are attended to in most psychiatric services around the world, including those with a diagnosis of schizophrenia, bipolar disorder, major depression or obsessive-compulsive disease. In our Institution, psychiatrists treat these patients who can be said to suffer from primary psychiatric disorders. However, a neuropsychiatric liaison service has been developed over the years to care for the hundreds of patients with neurological disorders presenting with behavioral abnormalities, cognitive dysfunctions, and the full range of mental symptoms. These neuropsychiatric phenomena are similar in many ways to the psychopathological features of the primary psychiatric disorders. However, there are also many differences regarding the form and content of these symptoms, and often the clinical competences that are relevant for assessment require special training, and a significant time investment to obtain expertise. These patients are often diagnosed as having primary psychiatric phenomena but in fact, have underlying neurological or systemic conditions that have a direct influence in mental state and behavior, so they require an extensive diagnostic workup that sometimes is not provided by psychiatrists, owing to lack of expertise. It also may not be provided by neurologists or neurosurgeons, as they frequently assume that the psychiatric symptoms are "psychological" in nature. This confounding aspect of mental symptoms in neurological patients leads to (at least) two kinds of diagnostic errors: the "false positive" error, in which a patient without a neurological disease is diagnosed as having one, and the "false negative" error, in which a neurological patient is diagnosed as having a primary psychiatric condition. Of course, we can also think of similar kinds of therapeutic mistakes. Prolonged clinical experience with this borderland between neurology and psychiatry provides a way to reduce these errors, especially if the clinician is instructed into the pertinent scientific traditions. From this, we obtain a medical specialist that has a professional background in psychiatry or neurology, but also a set of abilities and knowledge that are not part of the academic curriculum of psychiatry or neurology. This is the rational basis for a medical subspecialty profile.

In order to discuss this issue properly, we will describe the clinical-epidemiological profile of this borderland between the neurological and psychiatric services of the National Institute of Neurology and Neurosurgery.

## The Practice of Neuropsychiatry: Learning From Clinical Experience at the National Institute of Neurology and Neurosurgery

### Methods

An observational study of neurologic patients undergoing neuropsychiatric assessment was performed. We included consecutive patients hospitalized in the Neurology, Neurosurgery, Intensive Care Unit, and Emergency Departments of the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico referred to the Neuropsychiatry Liaison Service for assessment due to psychiatric symptoms, from March 2007 to November 2012.

Data was gathered using the medical records. Age, sex, neurologic diagnosis according to the International Classification of Diseases in its tenth revision (ICD-10), and psychiatric diagnosis according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in its fourth edition Text Revision (DSM-IV-TR) at assessment were obtained. A systematic neuropsychiatric assessment was performed by clinical neuropsychiatrists, including semistructured interviews, cognitive evaluations, as well as clinical scales for the measurement of neuropsychiatric symptoms. According to the symptomatic diagnosis, specific scales were applied, such as the Bush and Francis Catatonia Rating Scale<sup>9</sup> for patients with catatonia, and the DRS-98 for patients with delirium.<sup>10</sup> The neuropsychiatric diagnosis was obtained by agreement between at least two clinical neuropsychiatrists, considering all sources of information, including routine neuropsychological tests.

Data was analyzed using SPSS for Windows (version 17.0). Numeric variables are described in terms of means  $\pm$  standard deviations, and categorical variables in terms of frequency of cases and percentages.

### Overall Results

1212 neurologic patients underwent neuropsychiatric assessment. Regarding the departments that requested the evaluation, 59% ( $n=715$ ) of the requests were originated in the Neurology Department, 24.5% ( $n=297$ ) in the Neurosurgery Department, 9.0% ( $n=109$ ) in the Emergency Department, and 6.8% ( $n=83$ ) in the Intensive Care Unit. The mean of age was  $44.5 \pm 17.3$  years. Six hundred and twenty three patients were males (51.4%).

The nervous system diseases that required more evaluations by the Neuropsychiatric Liaison Service were neuroinfections (21%;  $n=254$ ), with viral encephalitis as the leading cause (8.7%;  $n=105$ ); patients in the neurosurgical postoperative period (18%;  $n=218$ ); central nervous system neoplasms (17.5%;  $n=212$ ); cerebrovascular disease (14.7%;  $n=178$ ), with hemorrhagic disease as the most frequent subtype (7.7%;  $n=93$ ); epilepsy (8.5%;  $n=103$ ); and white matter and demyelinating diseases (5.9%;  $n=72$ ). The frequency of neurological diagnoses appears in figure 1.

As may be seen in figure 2, the most frequent neuropsychiatric diagnoses were delirium (36.2%;  $n=439$ ); major

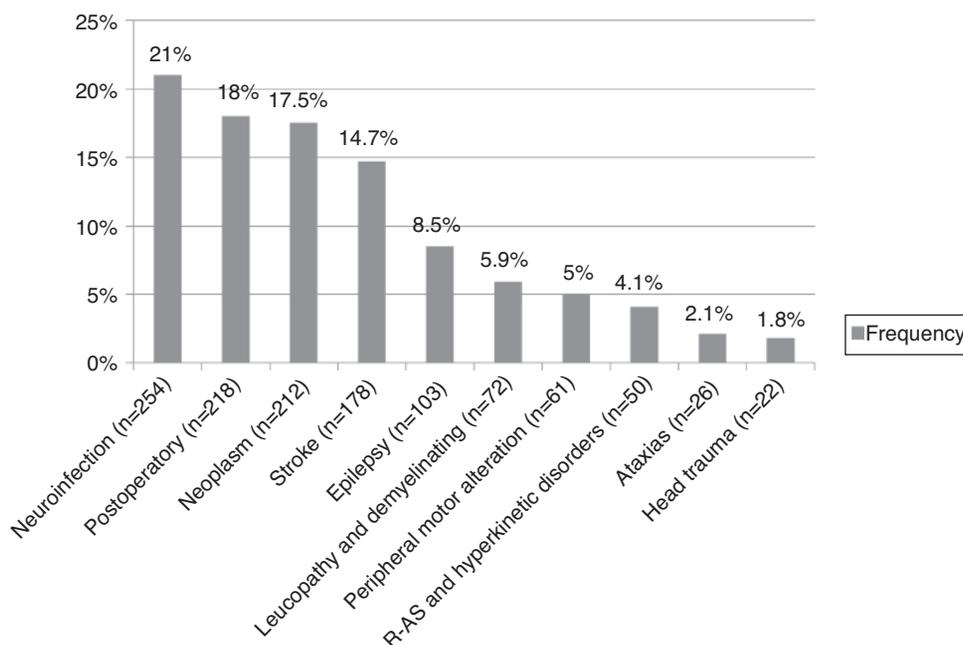


Figure 1 – Frequency of neurologic diagnoses.

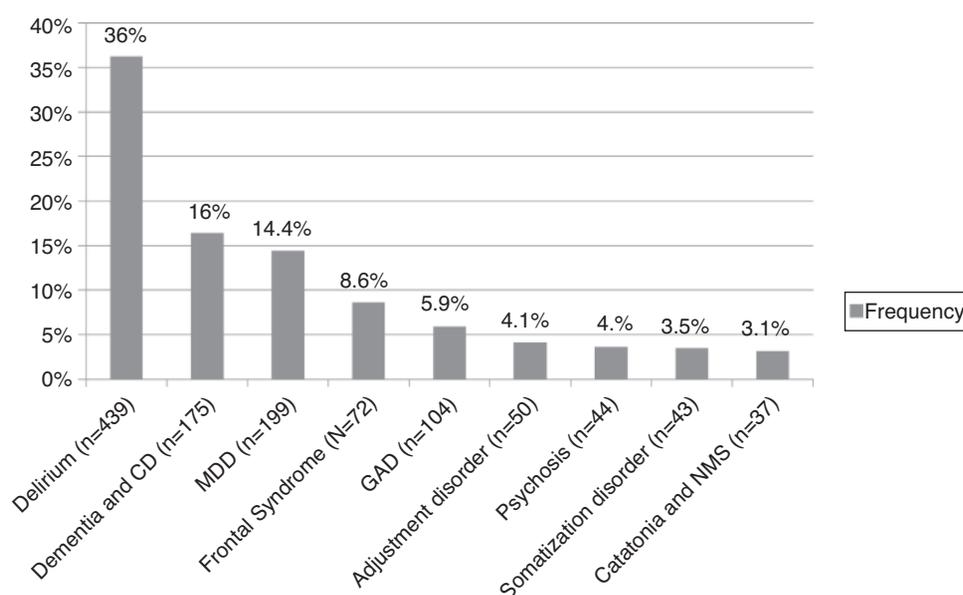


Figure 2 – Frequency of neuropsychiatric diagnoses. CD: cerebrovascular disease; GAD: generalized anxiety disorder; MDD: major depressive disorder; NMS: neuroleptic malignant syndrome.

depressive disorder (16.4%;  $n = 199$ ); dementia and cognitive disorders (14.4%;  $n = 175$ ); anxiety disorders (8.6%;  $n = 104$ ); frontal syndromes (5.9%;  $n = 72$ ); adjustment disorders (4%); psychosis (3%); somatoform disorders (3%), and catatonia (3%).

#### Delirium

Delirium was diagnosed in 36.2% ( $n = 439$ ) of the total sample. The main neurological conditions in patients with delirium were: neurosurgical patients in the postoperative period

( $n = 150$ ), brain neoplasms ( $n = 117$ ), hemorrhagic stroke ( $n = 61$ ), viral encephalitis ( $n = 56$ ), and ischemic stroke ( $n = 33$ ).

#### Depressive Disorders

Depression was diagnosed in 16.42% ( $n = 199$ ) of the patients undergoing assessment. The main neurological conditions in patients with depression were: brain tumors ( $n = 27$ ), epilepsy ( $n = 15$ ), neurosurgical postoperative conditions ( $n = 15$ ), ischemic stroke ( $n = 12$ ), human immunodeficiency

virus (HIV) infection ( $n=12$ ), and Guillain-Barré syndrome ( $n=11$ ).

### **Dementia and Cognitive Disorders**

The presence of any degree of cognitive decline was found in 14.4% ( $n=175$ ) of the total sample. These patients presented epilepsy ( $n=12$ ), ischemic stroke ( $n=11$ ), leukoencephalopathy ( $n=10$ ), neurocysticercosis ( $n=9$ ), and HIV infection ( $n=8$ ).

### **Anxiety Disorders**

Anxiety was found in 8.6% ( $n=104$ ) of the patients. These patients had brain tumors ( $n=18$ ), neurosurgical postoperative states ( $n=14$ ), hemorrhagic stroke ( $n=10$ ), viral encephalitis ( $n=9$ ), and Guillain-Barré syndrome ( $n=7$ ).

### **Frontal Syndromes**

Frontal syndromes were found in 5.9% ( $n=72$ ) of the patients undergoing assessment. These patients were diagnosed with neoplasms ( $n=17$ ), neurosurgical postoperative states ( $n=14$ ), neurocysticercosis ( $n=10$ ), ischemic stroke ( $n=4$ ), toxoplasmosis ( $n=3$ ), and ataxia ( $n=3$ ). The medial frontal syndrome was the most frequent ( $n=24$ ) presentation, followed by orbitofrontal and dorsolateral frontal syndromes ( $n=19$  each).

### **Adjustment Disorders**

Adjustment disorders were found in 4.1% ( $n=50$ ) of the sample. These patients presented neoplasms ( $n=12$ ), neurosurgical postoperative states ( $n=11$ ), Guillain-Barré syndrome ( $n=8$ ), hemorrhagic stroke ( $n=6$ ), bacterial meningitis ( $n=5$ ), and transverse myelitis and cryptococcosis ( $n=4$  each).

### **Psychosis**

A psychotic syndrome was found in 3.6% ( $n=44$ ) of the patients. These were diagnosed with epilepsy ( $n=19$ ), neurocysticercosis ( $n=6$ ), brain neoplasms ( $n=5$ ), viral encephalitis ( $n=4$ ), and ischemic stroke and neurosurgical postoperative states ( $n=3$  each).

### **Catatonia**

Catatonia was diagnosed in 3.1% ( $n=37$ ) of the total sample. These patients presented most frequently acute encephalitis ( $n=28$ ) and epilepsy ( $n=4$ ). The remaining cases corresponded to acute disseminated encephalomyelitis, leukoencephalopathy, subdural hematoma, and hemorrhagic stroke.

## **Discussion**

### **Learning From Neuropsychiatric Practice**

From an epidemiological perspective, it is quite clear that the data reported in this article is limited by the characteristics of its clinical setting, which is a problem shared by all studies arising from hospital-based populations. Some of

the results confirm clinical and epidemiological data provided by previous studies, for instance, the recognition of a high neurological-psychiatric comorbidity. An epidemiological study analyzing data from several European psychiatric consultation-liaison services in general hospitals, focused in the patterns of neurological patients. Information was obtained from 33 neurological wards, with a total of 34 506 neurological admissions. Of these, 839 were referred to consultation-liaison psychiatry. Compared to other hospital wards, patients referred from neurology were more frequently diagnosed as suffering from somatoform and dissociative disorders.<sup>11</sup> The Liaison Psychiatry service of Cork University Hospital described its experience with assessment of all in-patient neurology referrals over a 12-month period. Of 1685 neurology admissions, 106 (6%) were referred to liaison psychiatry. 91 referrals (86%) met criteria for a psychiatric disorder according to DSM-IV. Major depression (24%) and somatoform disorder (23%) were the commonest. Patients with multiple sclerosis or epilepsy comprised nearly half of all referrals.<sup>12</sup> Our study differs slightly, because in our sample the highest frequency was obtained by delirium (36%), followed by depression (16%), whereas somatoform disorders were much more infrequent (3.5%). In an alternate clinical scenario, a study published with a population of psychiatric in-patients admitted to 16 private clinics and 6 private institutes showed that neurological diseases affected 13.05% of acute and 68.09% of chronic psychiatric patients.<sup>13</sup> Frequent comorbidity seems to be the rule both in psychiatric as well as neurological wards, although some consultation-liaison services are most frequently required to assess patients with emotional problems,<sup>12</sup> while other assess more patients with pseudoneurologic problems,<sup>11</sup> and still others (like ours) are required to attend mostly patients with severe behavioral problems that disrupt the medical treatment or the hospital environment, as in the case of delirium patients with aggressiveness and agitation.

One of the earlier conclusions that can be obtained by our results and similar experiences is that the epidemiological profile of a neuropsychiatric liaison service shows clear differences as compared to the epidemiological profile of psychiatric hospitalization services. For instance, delirium was the main neuropsychiatric diagnosis in our sample. The frequency of delirium, a neuropsychiatric syndrome characterized by reduction in alertness, global and cognitive decline, and presence of hallucinatory phenomena,<sup>14</sup> has been estimated in previous studies, ranging from 0.4% of the general population between 18 and 55 years, and increasing up to 1.1% in older patients. In a hospital setting the frequency raises up to 10-30% of the patients.<sup>15</sup> It has also been estimated in a neurological scenario, observing the presence of delirium in up to 14.9% of the patients.<sup>16</sup> Multi-causality as a determining factor for the presence of delirium must be considered in all cases,<sup>16,17</sup> and this fact stresses one of the defining characteristics of neuropsychiatry: the clinical neuropsychiatrist must have an extensive and profound knowledge of the multiple neurological and systemic entities that might lead to abnormalities of alertness and consciousness. Although neurologists, internists and intensivists are well trained to identify and adequately workup patients in the coma spectrum, delirium may be a frequent source of confusion in the practice of

these specialties, because usually these specialists have insufficient training in psychopathology.

Regarding emotional disorders and psychological adjustment, this category was frequently diagnosed in our study and is reported in many studies of neurological patients. Changes in emotional processing may be a result of disturbed brain mechanisms, psychological adjustment mechanisms, or both. In our sample, this was represented by the high frequency of depressive and anxious disorders, as well as adjustment reactions; this is expected according to previous studies. For instance, in a prospective cohort study set in a neurology service in Edinburgh, Scotland, 300 newly referred consecutive outpatients were assessed for anxiety and depressive disorders. 140 (47%) met criteria for one or more DSM-IV anxiety or depression diagnoses. Major depression was the most common (27%).<sup>18</sup> The analysis of this topic poses a particular challenge both at the academic and clinical levels. It requires that clinicians have the technical knowledge and the clinical skills to recognize not only depression, mania, and anxiety disorders, but also that they are capable of distinguishing these conditions from other emotional processing disorders that are superficially similar, but that have a radically different medical significance (mainly because of their neurologic origin): Klüver-Bucy syndromes,<sup>19</sup> apathic syndrome, involuntary emotional expression disorder, moria, as well as the emotional changes observed in patients with Urbach Wiethe disease. Another critical point for discussion is the frequent occurrence of adjustment reactions in neurological patients. This challenges the notion of neuropsychiatry as an ultra-materialistic discipline that seeks for a materialistic reductionism. Defense mechanisms, as conceptualized by psychodynamic psychiatry, may have an important role in symptom formation. Quoting German Berrios, "neurological patients have reasons for their symptoms, that is, neurological diseases happen to real people and hence have semantic contexts. This adds an entire new layer of meaning, hermeneutics and therapeutic response."<sup>4</sup> An important question for the epistemology and the clinical semiology of neuropsychiatry might be formulated as follows: in some cases, the mental symptom may be considered a manifestation of an abnormal brain signal provoked by a pathological process; in other cases, however, the mental symptom can be understood as a symbol in need for an hermeneutic approach. How can the clinicians know when should they use one approach or the other? As well, this issue has implications regarding the research agenda of neuropsychiatry, which should include (in the proper contexts) some methods of qualitative research along with the more widely used quantitative methods.

Somatoform disorders were present in our sample, reflecting the need for a differential diagnosis between neurological and the so-called "pseudoneurological" syndromes, and the combination of neurological and psychiatric skills required to diagnose these disorders. Previous studies have shown that, as compared to other contexts within general hospitals, patients referred from neurology wards are more frequently diagnosed with somatoform and dissociative disorders.<sup>11</sup> A study done with 199 neurology patients referred to a psychiatric consultation-liaison service revealed that the most common

reasons for referral were conversion symptoms, including pain and pseudoseizures.<sup>20</sup> Somatoform disorders represent a highly valuable source for interaction between neuroscientific and psychodynamic schools at a theoretical level; however, patients with these diagnoses should be carefully assessed to rule out atypical presentations of neurological disease.

Our study found a frequency of 14.4% of cases of dementia and other less severe forms of cognitive impairment as main reasons for referral to the neuropsychiatry service. Although the high frequency of dementia due to degenerative disorders is well known in developed and developing countries, in the context of open population surveys,<sup>21</sup> our sample focuses in neurological hospitalized patients and highlights the topic of secondary dementias, related to epilepsy, stroke, leukoencephalopathy, brain cysticercosis and HIV infection. The ability to establish a differential diagnosis of patients with major and minor cognitive disorders, as well as therapeutic skills in these populations, are relevant parts of the academic profile of neuropsychiatrists.

The cluster of behavioral, affective and cognitive phenomena associated to frontal syndromes was frequently diagnosed in our sample. The three stereotyped behavioral presentations of frontal lesions (medial-aphathic, orbital-disinhibited, and dorsolateral-disexecutive) were present in the sample, as well as mixed forms, although one academic observation concerns the lack of precise criteria for diagnosis of these three syndromes. Most authors agree that prefrontal signs and symptoms may be produced not only by damage of the prefrontal cortex, but by several processes affecting the other components of the fronto-subcortical circuits (including white matter, caudate nucleus, accumbens nucleus, globus pallidus, and the anterior and dorsomedial thalamic nuclei). The academic curriculum of neuropsychiatry needs to deal with prefrontal syndromes, as well as with the white matter and subcortical pathology that may lead to clinical features resembling frontal lobe damage.<sup>22</sup>

Psychosis was also a frequent cause of consultation in our study. The most frequent underlying neurological disorder, as expected, was epilepsy, a well-known comorbidity.<sup>23</sup> However, other neurological diseases should be considered in this differential diagnosis, for instance neurocysticercosis,<sup>24</sup> brain neoplasms,<sup>25</sup> viral encephalitis,<sup>26</sup> and vascular psychosis.<sup>27</sup> Neuropsychiatrists should be expert specialists in the medical and neurological approach to psychosis, including other pathological entities that are represented in other studies: prion diseases, systemic autoimmune diseases, anti-NMDA encephalitis.

Catatonia was another important diagnosis in our sample. It has been pointed previously that this syndrome may be present both in neurologic and psychiatric patients, and it represents a diagnostic and therapeutic challenge.<sup>28</sup> Patients with agitated catatonia may have a risk of severe adverse events with use of typical antipsychotics,<sup>28</sup> and its recognition and detailed description requires specific skills that are infrequent in general psychiatrists and neurologists. This is the kind of disorder that may represent medical challenges in the borderland.

### Conceptualization of Neuropsychiatry: a Clinical-Scientific Discipline Dedicated to the Borderland Between Neurology and Psychiatry

This study highlights frequent occurrence of psychiatric phenomena in patients with well-established nervous system diseases. From an academic and clinical perspective, the borderland between clinical neurosciences represents a problematic issue, because neither neurological nor psychiatric traditional approaches show enough emphasis in these clinical problems.<sup>5</sup> This training problem has been pointed out by previous authors, for instance from the McLean Hospital Neuropsychiatry and Behavioral Neurology Service, the King's College Hospital and the Joint Committee on Subspecialty Certification of the American Neuropsychiatric Association (ANPA), and the Society for Behavioral and Cognitive Neurology (SBCN).<sup>29</sup>

At the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico, this borderland is the deontological foundation of a clinical, academic and scientific program dedicated to neuropsychiatry as a subspecialty derived both from neurology and psychiatry. Regarding the boundaries of these disciplines, one must remember that historically, neurology studies disorders with a proven organic basis, whereas psychiatric disorders are mainly defined by the phenomenology and course of the symptoms,<sup>30</sup> although this definition does not account for several diagnostic entities within neurology (such as migraine and other forms of headache). It is quite possible that academic and professional conventions which are shaped beyond a pure scientific approach define the scope of these complementary medical specialties. However, decades ago it was predicted that the development in neuroscience would rekindle interest in neuropsychiatry, and increase all levels of interaction between psychiatrists and neurologists in teaching hospitals, expanding the interface between psychiatry and neurology.<sup>31</sup> Other authors called to enlarge this interaction territory to include neuropsychology.<sup>32</sup>

According to some academic leaders, neurology and psychiatry have been separated by an artificial wall created by the divergence of their philosophical approaches and research and treatment methods, but scientific advances in late 20th Century and early 21st Century have shown that this separation could be arbitrary and counterproductive. However, there are several implications from the increasing recognition of the frequency and burden of psychiatric disturbances among patients with neurological disease for training, service provision and research. Training of both neurologists and psychiatrists needs to include knowledge and skills in the recognition and treatment of common disorders. As pointed out in a previous paper, the gap between this aspiration and the current service is considerable.<sup>33</sup> Few working models of interdisciplinary teams share expertise in real time, while providing clinical and academic training to neurology and psychiatry residents. The McLean Hospital Neuropsychiatry and Behavioral Neurology service reported their experience regarding the integration of a team comprising psychiatrists, neurologists, and neuropsychologists, which can function effectively as a unit while providing enriched cross-specialty training for fellows, residents, and

medical students.<sup>34</sup> A similar experience has been reported in the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico.<sup>35</sup>

The complementarity of clinical approaches between neurology and psychiatry requires a careful appreciation of the advantages of each approach. As has been previously stated, "the strengths of psychiatry lie in the rich description of mental phenomena, well-developed interviewing skills, understanding of multiple causation of behavioral disturbance, appreciation of individual variation, ability to deal with ambiguity, interpersonal context, and the combination of biological with psychological and behavioral therapies. Equally, neurology prides itself in its rigorous clinical examination skills, its empiricism, and its objectivity."<sup>5</sup> However, one of the most stimulating challenges in the development of an effective interaction space between both disciplines relates to the mutual transfer of information according to the clinical language of each discipline.

---

### Conflicts of interest

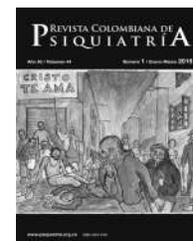
The authors have no conflicts of interest to declare.

---

### REFERENCES

1. International Neuropsychiatric Association. Mission statement. Toronto: International Neuropsychiatric Association; 1998.
2. Berrios GE, Markova IS. The concept of neuropsychiatry: a historical overview. *J Psychosom Res.* 2002;53:629-38.
3. Lishman WA. What is neuropsychiatry? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:983-5.
4. Berrios GE. What is neuropsychiatry? *Rev Colomb Psiquiatr.* 2007;36 Suppl:9-14.
5. Sachdev PS. Whither neuropsychiatry? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:140-4.
6. Chemali ZN. The essentials of neuropsychiatry: teaching residents and fellows the interface between psychiatry and neurology. *Harv Rev Psychiatry.* 2005;13:312-5.
7. Vaishnavi S, Rosenblatt A, Rabins P, Lyketsos C, Rao V. Behavioral neurology and neuropsychiatry fellowship training: the Johns Hopkins model. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21:335-41.
8. Diaz JL. The legacy of Cajal in Mexico. *Rev Neurol.* 2009;48:207-15.
9. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A, Catatonia I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93:129-36.
10. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13:229-42.
11. De Jonge PF, Huyse J, Herzog T, et al. Referral pattern of neurological patients to psychiatric Consultation-Liaison Services in 33 European hospitals. *Gen Hosp Psychiatry.* 2001;23:152-7.
12. Fitzgerald P, Herlihy D, Sweeney B, et al. Neurology referrals to a liaison psychiatry service. *Ir Med J.* 2008;101:271-3.
13. Raja M. Neurological diagnoses in psychiatric patients, The uncertain boundaries between neurology and psychiatry. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16:153-8.

14. Van der Mast RC. Delirium: The underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research. *J Psychosom Res.* 1996;41:109-13.
15. Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000;5:64-74.
16. Ramírez-Bermúdez J, López-Gómez M, Sosa AL, Aceves S, Nader-Kawachi J, Nicolini H. Frequency of delirium in a neurological emergency room. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:108-12.
17. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med.* 1994;9:278-88.
18. Carson AJ, Ringbauer B, MacKenzie L, et al. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:202-6.
19. Muñoz Zúñiga JF, Ramirez-Bermudez J, Flores Rivera Jde J, Corona T. Catatonia and klüver-bucy syndrome in a patient with acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27:e161-2.
20. Schofield A, Duane MM. Neurologic referrals to a psychiatric consultation-liaison service, A study of 199 patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 1987;9:280-6.
21. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, et al. 10/66 Dementia Research Group. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet.* 2008;372:464-74.
22. Duffau H. The frontal syndrome revisited: Lessons from electrostimulation mapping studies. *Cortex.* 2012;48:120-31.
23. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr.* 2008;8:31-4.
24. Ramirez-Bermudez J, Higuera-Calleja J, Espinola-Nadurille M, Corona T. Neuropsychiatric disorders in patients with neurocysticercosis. *Asia Pac Psychiatry.* 2017;9, <http://dx.doi.org/10.1111/appy.12250>.
25. Undurraga J, Baeza I, Valentí M, Lázaro ML. Brain germinoma presenting as a first psychotic episode in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19:741-2.
26. Ramírez-Bermúdez J, Soto-Hernández JL, López-Gómez M, Mendoza-Silva M, Colín-Piana R, Campillo-Serrano C. Frequency of neuropsychiatric signs and symptoms in patients with viral encephalitis. *Rev Neurol.* 2005;41:140-4.
27. Crail-Melendez D, Atriano C, Carrillo-Meza R, Ramirez-Bermudez J. Schizophrenia-like psychosis associated to right lacunar thalamic infarct. *Neurocase.* 2013;19: 22-6.
28. Espinola-Nadurille M, Ramirez-Bermudez J, Fricchione GL, Ojeda-Lopez MC, Perez-González AF, Aguilar-Venegas LC. Catatonia in neurologic and psychiatric patients at a tertiary neurological center. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28:124-30.
29. Arciniegas DB, Kaufer DI. Core curriculum for training in behavioral neurology & neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:6-13.
30. Oertel WH, Kircher TT. The relationship between psychiatry and neurology. *Nervenarzt.* 2010;81:1281-2, 1284, 1286-1288.
31. Ebert MH, Goldman D, Nee LE. Clinical research in neuropsychiatry. *Gen Hosp Psychiatry.* 1983;5:105-9.
32. Northoff G. Neuropsychiatry An old discipline in a new gestalt bridging biological psychiatry, neuropsychology, and cognitive neurology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258: 226-38.
33. Moriarty J. Psychiatric disorders in neurology patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:331.
34. Cunningham MG, Goldstein M, Katz D, O'Neil SQ, Joseph A, Price B. Coalescence of psychiatry, neurology, and neuropsychology: from theory to practice. *Harv Rev Psychiatry.* 2006;14:127-40.
35. Ramírez-Bermúdez J, Aguilar-Venegas LC, Calero-Moscoco C, et al. Interfase neurología-psiquiatría en pacientes hospitalizados con patologías del sistema nervioso central. *Gac Med Mex.* 2010;146:108-11.



## Artículo de revisión

# La cognición social y su contribución a la rehabilitación de los trastornos de la conducta por traumatismo craneal



José Ignacio Quemada\*, Olga Rusu y Paola Fonseca

Servicio de daño Cerebral, Hospital Aita Menni Arrasate-Mondragón, Guipúzcoa, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 17 de junio de 2017

## Palabras clave:

Cognición social

Traumatismo craneoencefálico

Empatía

Procesamiento emocional

Reconocimiento de las emociones

Teoría de la mente

Rehabilitación

## RESUMEN

Las alteraciones de la conducta social por traumatismo craneoencefálico son el resultado de la disfunción de procesos psíquicos involucrados en las relaciones sociales e interpersonales. El concepto de cognición social se ha desarrollado en el estudio de la esquizofrenia, el autismo y la discapacidad intelectual. Los límites del concepto y su estructura interna distan de estar asentados, pero conceptos como teoría de la mente, empatía y procesamiento emocional están presentes en todos los modelos publicados. Las intervenciones propuestas para mejorar la conducta social se centran en la mejora de procesos cognitivos como la memoria de trabajo, el reconocimiento y el procesamiento de las emociones, la capacidad empática o el entrenamiento en habilidades sociales. La evidencia sobre la eficacia de las estrategias que se centran en la cognición social es todavía escasa.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Social Cognition and its Contribution to the Rehabilitation of Behavioural Disorders in Traumatic Brain Injury

## ABSTRACT

Social behaviour disorders in traumatic brain injury are caused by the dysfunction of cognitive processes involved in social and interpersonal interaction. The concept of social cognition was introduced by authors studying schizophrenia, autism or mental retardation. The boundaries and the content of the concept have not yet been definitively defined, but theory of mind, empathy and emotional processing are included in all the models proposed.

## Keywords:

Social cognition

Traumatic brain injury

Empathy

Emotional processing

Emotional recognition

Theory of mind

Rehabilitation

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: q@aita-menni.org (J.I. Quemada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.005>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The strategies proposed to improve social behaviour focus on the restoration of cognitive processes such as working memory, emotional recognition and processing, and empathy, as well as social skills. To date, there is very little evidence on the efficacy of the aforementioned social cognition strategies.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las alteraciones de la conducta social de pacientes con lesiones cerebrales de origen traumático son un enorme reto para los profesionales de la rehabilitación del daño cerebral. Son el grupo de trastornos crónicos que tienen un mayor impacto en la integración social de los pacientes y en la calidad de vida de las familias. El abanico de presentaciones clínicas es amplio, tanto en tipos de alteraciones como en gravedad<sup>1</sup>.

El caso de Phineas Gage<sup>2,3</sup> es paradigmático en la historia de los cambios en la conducta social secundarios a un traumatismo craneoencefálico (TCE). Gage sufrió un accidente laboral, una barra de metal le atravesó por completo la cabeza, le salió por la parte sagital del hueso frontal derecho y le causó lesiones en ambos lóbulos frontales. A pesar de la gravedad de la lesión, la recuperación física de Gage fue sorprendente; mostraba un funcionamiento cognitivo conservado que se acompañaba de un marcado cambio de comportamiento. Ejemplifica tanto la importancia de las regiones orbitofrontales en el control de la conducta social como su impacto en la capacidad laboral y la participación social.

Este artículo es continuación de una serie de trabajos que nuestro grupo ha dedicado a los cambios de la conducta y las alteraciones de la personalidad de las personas con daño cerebral. Esta publicación se centra en la revisión de las estrategias de intervención sobre las alteraciones de la cognición social en el TCE.

## Concepto de cognición social y modelos explicativos

Dicho de manera muy sucinta, la cognición social se refiere al conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales. Autores como Ostrom<sup>4</sup> han puesto el acento en la capacidad de percibir, interpretar y generar respuestas ante las intenciones, las emociones, las tendencias y los comportamientos de otros. La cognición social incluye habilidades como la percepción de emociones en las caras o las inferencias sobre el estado mental de otros a partir de ciertas claves<sup>5</sup>.

El concepto de cognición social surge de la observación clínica. Esto explica que grupos de profesionales que trabajan con enfermedades neuropsiquiátricas distintas pongan el acento en procesos diferentes: teoría de la mente en el autismo<sup>6</sup>, procesamiento de emociones en el ictus<sup>7</sup>, empatía en el traumatismo craneal<sup>8</sup> o cognición social en la esquizofrenia<sup>9</sup>. Poco a poco estos conceptos se van organizando en modelos explicativos. Algunos autores<sup>10</sup>, procedentes de la investigación en esquizofrenia, han listado lo

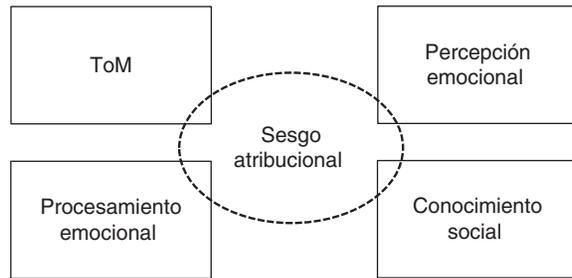


**Figura 1 – Modelo de cognición social desarrollado para aplicar en la esquizofrenia.**

que consideran dominios clave incluidos en este concepto: teoría de la mente (ToM), percepción social, conocimiento social, sesgo atribucional y procesamiento de emociones. La figura 1 trata de representar gráficamente estos dominios.

La ToM se refiere a la habilidad de una persona para inferir las intenciones, los sentimientos y las creencias de otros<sup>11</sup>. Puede afirmarse que es uno de los dominios mejor asentados dentro del constructo «cognición social». La percepción social es la capacidad para identificar roles, reglas y contexto social<sup>12</sup> con base en procesos perceptivos que dirigen nuestra atención hacia señales sociales clave (pistas verbales y no verbales). El conocimiento social se refiere a la conciencia que tiene una persona de los roles, las reglas y los objetivos que caracterizan una situación social<sup>13</sup>. El sesgo atribucional refleja el proceso psíquico por el que las personas atribuimos causalidades a lo que nos acontece, ya sea positivo o negativo. Las personas tendemos a hacer atribuciones internas o externas. Se consideran atribuciones internas cuando la causa de algún evento se busca dentro de uno mismo, y atribuciones externas cuando la causa se atribuye a otras personas o circunstancias<sup>14</sup>. Por último, el procesamiento emocional es la capacidad de reconocer y entender las emociones propias y ajenas. A su vez, este dominio está formado por 4 componentes: identificación de las emociones, facilitación emocional (crear emociones e integrar los sentimientos en la forma de pensar, de modo que las emociones faciliten el pensamiento), comprensión emocional (la causa de las emociones) y manejo emocional (regulación de las emociones)<sup>15,16</sup> (fig. 2).

Un segundo modelo de cognición social, de publicación más reciente, es el de Frith y Frith<sup>17</sup>. Proponen 2 sistemas que subyacen a la cognición social, un sistema de mentalización y otro sistema de espejo. El sistema de mentalización, o



**Figura 2 – Representación gráfica del modelo de procesamiento emocional<sup>16</sup>.**

también llamado cognición social fría, capacita a las personas para inferir de manera racional las perspectivas de otras personas, lo que los demás quieren, piensan, conocen y sienten. Por otro lado, el sistema de espejo o cognición social caliente, habilita a las personas para entender los sentimientos de los demás y empatizar con ellos.

Por último, Ochsner<sup>18</sup> ofrece un modelo jerárquico cuya premisa básica es que no se puede comprender la conducta social sin entender las relaciones entre aspectos como la cognición social y los fenómenos afectivos.

### Cognición social y funcionamiento cognitivo

La literatura científica se hace eco de 2 posiciones antagónicas respecto a la relación entre la cognición social y el funcionamiento cognitivo general. Una primera corriente defiende que las alteraciones en la cognición social derivan fundamentalmente de otras disfunciones cognitivas<sup>19</sup>. Según Spikman et al.<sup>20</sup>, la conducta social tiene que hacer uso de funciones cognitivas como la atención, la percepción o la memoria. Dado que en los pacientes con TCE se detectan comúnmente déficit en la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria o las funciones ejecutivas, la pregunta que surge es hasta qué punto las alteraciones en la conducta social podrían explicarse simplemente sobre la base de esos problemas cognitivos. Por ejemplo, para reconocer las expresiones emocionales en una serie de imágenes, se requiere activar la atención y centrarla en los rasgos faciales relevantes, así como disponer de una velocidad mental adecuada para procesar la información importante a tiempo<sup>21</sup>. Hay estudios que indican que la velocidad de identificación de las emociones se relaciona directamente con la velocidad de procesamiento de la información y con la memoria operativa<sup>22</sup>. Por otro lado, para tareas que implican la ToM se requiere el empleo de procesos ejecutivos como flexibilidad cognitiva para generar diferentes perspectivas de una misma situación y capacidad inhibitoria para frenar la perspectiva de uno mismo<sup>21</sup>. Del mismo modo, existen investigaciones que evidencian la importancia de distintos procesos del funcionamiento ejecutivo, como la memoria de trabajo, la inhibición y la iniciación, en algunas áreas del funcionamiento social<sup>23-25</sup>.

La otra corriente de opinión aporta evidencia de que pueden ocurrir alteraciones en la conducta social en ausencia de un deterioro cognitivo específico, lo que lleva a esos autores a postular una alteración específica en procesos cognitivos

diferentes; son aquellos que se agrupan en el concepto de «cognición social». Hay casos documentados de pacientes con daño cerebral que manifiestan dificultades sociales y emocionales sin alteraciones intelectuales o cognitivas demostradas<sup>26</sup>. Eslinger et al.<sup>27</sup> exponen un caso que sufrió alteraciones de la conducta tras la resección de un meningioma frontal. El paciente no mostraba ningún indicio de afección cognitiva después de una exhaustiva exploración neuropsicológica, y sin embargo mostraba un marcado deterioro del funcionamiento interpersonal y dificultades para tomar decisiones requeridas en el día a día. Estos datos llevan a muchos autores a concluir que la cognición social es funcionalmente independiente del resto de los procesos cognitivos y que su sustrato neuroanatómico también es diferente<sup>28-30</sup>.

Los argumentos de ambas posiciones son persuasivos y, en nuestra opinión, plenamente compatibles; nos atrevemos a postular que las alteraciones de la conducta social pueden producirse como consecuencia tanto de déficit cognitivos «clásicos» como de procesos mentales propios del universo de la «cognición social» o combinaciones de ambos.

### Rehabilitación de los trastornos de la «cognición social»

En esta parte del artículo se examinan las técnicas propuestas para tratar alteraciones de la cognición social en TCE, bien sean de naturaleza restauradora o compensadora. En publicaciones previas se discutieron las estrategias conductuales para abordar estos mismos problemas<sup>31</sup>. La provisionalidad y la falta de consenso del constructo «cognición social» impregnan las propuestas de tratamiento. Muy pocos autores estudian la rehabilitación de la cognición social en su conjunto; es más habitual encontrar propuestas de tratamiento que se centran en aspectos más concretos como la mejora del procesamiento o el reconocimiento de emociones y de la empatía. En línea con las diferentes formulaciones expuestas en la primera parte del artículo, algunos autores mencionan la importancia de la rehabilitación de algunos aspectos cognitivos clásicos, como la memoria de trabajo, la atención alternante y el funcionamiento ejecutivo, así como el trabajo sobre conducta final en forma de reentrenamiento de las habilidades sociales<sup>32</sup>.

#### Procesamiento y reconocimiento de emociones

Gran parte del trabajo rehabilitador sobre el procesamiento y el reconocimiento de las emociones se fundamenta en la conceptualización de las emociones básicas de Ekman<sup>33-35</sup>.

La mayoría de las intervenciones en pacientes con daño cerebral adquirido tienen como objetivo mejorar el procesamiento o el reconocimiento de las emociones, probablemente debido a su comprobada eficacia en programas con otras poblaciones<sup>36</sup> (p. ej., esquizofrenia y discapacidad intelectual).

Guerico et al.<sup>37</sup> diseñaron un programa para mejorar el reconocimiento y la correcta denominación de emociones en rostros. Para ello utilizaron una serie de fotografías que mostraban en el ordenador. La muestra de este estudio era pequeña: 2 pacientes con TCE y 1 con encefalitis. Se concentró el entrenamiento en las emociones de ira, tristeza y alegría. El entrenamiento utilizaba 3 grupos de estímulos: el primero

consistía en las emociones dictadas verbalmente por el investigador (estímulo A), el segundo grupo de estímulos consistía en mostrar las fotografías (las de Ekman<sup>33,34</sup>) de rostros con dichas emociones (estímulo B), y el tercer grupo de estímulos era una versión actualizada de las fotografías con esas mismas expresiones faciales (estímulo C). Los participantes debían realizar asociaciones entre los 3 grupos de estímulos; por ejemplo, las emociones dictadas (estímulo A) con las fotografías de Ekman (estímulo B). La eficacia de la intervención se valoró mediante pruebas pre y post, en las que los participantes debían nombrar los 2 grupos de fotografías, tanto las de Ekman como la versión actualizada. Los resultados mostraron una mejora en esta habilidad en un tiempo relativamente corto. Es un estudio limitado por el tamaño de la muestra y por utilizar como medida de la eficacia el mismo material con que se entrenaba a los pacientes. No dice nada acerca de la generalización del aprendizaje.

Radice-Neumann et al.<sup>38</sup> compararon 2 tipos de intervención con el objetivo de entrenar el procesamiento emocional: a) la *Facial Affect Recognition* (FAR) se centra en el entrenamiento del reconocimiento de las emociones en las caras, y b) la *Stories of Emotional Inference* (SEI), que entrena la inferencia de emociones a partir de historias. En la FAR se entrenaba la identificación de pistas perceptuales (rasgos faciales) en el reconocimiento de las emociones. También se centraba la atención en las experiencias emocionales propias para utilizarlas como marco de referencia. La SEI contenía 20 historias breves que daban pie a formular a los participantes 5 preguntas de naturaleza emocional; debían prestar atención a las pistas contextuales y relacionar las historias con sus propias vivencias. Estudiaron a 19 pacientes, 17 con TCE y 2 con otras lesiones cerebrales; 10 de ellos recibieron la intervención basada en el FAR y 9, la basada en el SEI. Para valorar la eficacia, se utilizaron pruebas pre y post: la escala de niveles de conciencia emocional (*Levels of Emotional Awareness Scale* [LEAS])<sup>39</sup>, la evaluación diagnóstica del afecto no verbal en caras (*Diagnostic Assessment of Nonverbal Affect-adult faces* [DANVA2-AF])<sup>40</sup> y vocal (DANVA2-AP)<sup>40</sup>, el test de evaluación emocional (*Emotion Evaluation Test* [ETT])<sup>41</sup> y el cuestionario de funcionamiento adaptativo de Brock (*Brock Adaptive Functioning Questionnaire*, [BAFQ])<sup>42</sup>. Los participantes sometidos a la intervención FAS mejoraron la capacidad para reconocer emociones faciales, la capacidad de inferir emociones a partir del contexto, así como su comportamiento socioemocional; los que participaron en el programa SEI mejoraron solo la habilidad de inferir cómo serían sus emociones en determinados contextos.

Años más tarde, Neumann et al.<sup>43</sup> repitieron el estudio previamente descrito, añadiendo un grupo control. La muestra era de 71 participantes, de los que 64 tenían un TCE y 7, otro tipo de lesión cerebral. Se incluyó a 24 participantes en la intervención FAS y 23 en la SEI; los 24 restantes recibieron un entrenamiento cognitivo. Las medidas de eficacia en este caso fueron el DANVA2-AF<sup>40</sup> y el test de inferencia emocional en historias (*Emotional Inference from Stories Test* [EIST])<sup>44</sup>. Además, algún familiar/amigo cercano del participante debía responder al índice de reactividad interpersonal (*Interpersonal Reactivity Index* [IRI])<sup>45</sup> y a los dominios de irritabilidad y agresión del inventario neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory* [NPI])<sup>46</sup>. Los resultados mostraron que quienes recibieron la

intervención FAS mejoraron de manera significativa su capacidad para reconocer emociones en los rostros sobre los participantes del grupo de control. Los que recibieron la intervención SEI no obtuvieron puntuaciones significativas por encima del grupo control en ninguno de los instrumentos de valoración.

Recientemente, Williamson et al.<sup>47</sup> llevaron a cabo un estudio centrado en la identificación de emociones faciales con 2 pacientes con un TCE. La intervención, llevada a cabo en formato a distancia, estaba organizada en 3 módulos. El primero, de 6 sesiones, consistía en la exposición a una serie de fotografías de caras con diferentes emociones; el terapeuta debía señalar los rasgos característicos de cada una de las expresiones emocionales (p. ej., las cejas están levantadas) para que posteriormente el participante identificara la emoción. El segundo módulo, de 1 sola sesión, buscaba que el participante se reflejara en situaciones con carga emocional, realizando un análisis de los cambios fisiológicos y psicológicos de cada situación, además de un amplio desglose. A partir de ahí, debían mencionar cómo les hacía sentir la situación analizada y cómo responderían a ella. El tercer módulo fue añadido por los investigadores tras observar las dificultades específicas que presentaban los pacientes. Esta última parte tenía como objetivo mejorar la identificación del sarcasmo, y los investigadores actuaban diferentes escenas sociales y los participantes debían reconocer si había comentarios de ese tipo.

Para evaluar la eficacia de este programa a distancia, se llevó a cabo una valoración pre y post con 2 medidas de resultado. En la primera, los participantes debían identificar un total de 50 emociones faciales; la segunda consistía en una medida observacional en la que los participantes debían mantener una conversación con los investigadores, mientras 3 observadores independientes valoraban las habilidades sociales de comunicación. Los resultados fueron de un incremento promedio del 34% en el reconocimiento de emociones; sin embargo, no se reportaron avances en la segunda medida.

Bornhofen et al.<sup>36</sup> desarrollaron un programa intensivo con el objetivo de mejorar el reconocimiento de emociones, específicamente la descodificación e interpretación de estímulos visuales o auditivos de las 6 emociones básicas de Ekman<sup>33,34</sup>. Participaron 11 pacientes con un TCE, de los que 5 recibieron la intervención y los otros 6 quedaron en lista de espera. La intervención consistía en un entrenamiento jerárquico, buscando alcanzar progresivamente 4 objetivos. El primero consistía en conocer las emociones típicamente asociadas a ciertas situaciones (p. ej., alegría con un cumpleaños, tristeza en funerales, etc.), de modo que el conocimiento teórico sirviera como plataforma para conseguir los siguientes objetivos. El segundo, realizar juicios a partir de estímulos estáticos (p. ej., dibujos o fotografías), y el tercero, hacerlo sobre la base de estímulos dinámicos (p. ej., conversaciones o vídeos). Por último, el cuarto objetivo consistía en inferir características del comportamiento emocional (p. ej., reconocer si un interlocutor es sarcástico) a partir de situaciones sociales. Para medir la eficacia, se utilizó una serie de pruebas aplicadas antes y después de la intervención: la tarea de nombrar emociones faciales (*The Facial Expression Naming Task*)<sup>48</sup> y de emparejar (*The Facial Expression Matching Test*)<sup>49</sup>, la prueba de conciencia de inferencia social (*The Awareness of Social Inference Test*

[TASIT])<sup>41</sup> y la escala de reintegración psicosocial de Sydney (*The Sydney Psychosocial Reintegration Scale*)<sup>50</sup>. Los resultados mostraron una mejora en la capacidad de juzgar correctamente las emociones presentes en estímulos ecológicos y en la capacidad para inferir la base del comportamiento emocional.

La intervención previamente analizada utilizaba las técnicas del aprendizaje sin error y el entrenamiento en autoinstrucciones. Sobre esta base, Bornhofen et al.<sup>51</sup> diseñaron un segundo estudio para valorar la eficacia de estas técnicas para rehabilitar la percepción de emociones. Participaron en total 14 pacientes con un TCE, de los que 4 utilizaron la técnica de aprendizaje sin error, 5 fueron a entrenamiento en autoinstrucciones y 5 quedaron en lista de espera. Se aplicaron 2 versiones adaptadas del programa de Bornhofen et al.<sup>36</sup>. En el programa que incluía el aprendizaje sin error, se animaba a los participantes a responder «no lo sé» antes que responder de manera incorrecta. Por otro lado, en el programa que incorporó el entrenamiento en autoinstrucciones, los participantes debían integrar 6 planteamientos: ¿qué es lo que estoy decidiendo?, ¿qué sé sobre esto?, ¿en qué tengo que centrar la atención?, probar la respuesta, evaluar el resultado y felicitarme por probar. Para valorar la eficacia de dichas técnicas los investigadores aplicaron diferentes instrumentos: la tarea de expresión facial igual/diferente (*The Facial Expression Same/Different Task*)<sup>52</sup>, la tarea de nombrar emociones faciales<sup>48</sup>, la de emparejar<sup>49</sup>, el TASIT<sup>41</sup>, la escala de reintegración psicosocial de Sydney<sup>50</sup> y la escala de depresión, ansiedad y estrés (*Depression Anxiety Stress Scale [DASS]*)<sup>53</sup>. Además, los familiares debían completar la escala de reintegración psicosocial de Sydney, la escala de adaptación de Katz (*Katz Adjustment Scale*)<sup>54</sup> y la encuesta de rendimiento social (*Social Performance Survey Schedule*)<sup>55</sup>. Los resultados indican una mejora en la capacidad para reconocer emociones en ambos grupos en tratamiento frente al grupo de control, que estaba en la lista de espera. Aunque la evidencia es poca, se observa también que el entrenamiento en autoinstrucciones parece ser ligeramente más efectivo que el aprendizaje sin error como técnica para mejorar la percepción de emociones.

Además, McDonald et al.<sup>56</sup> investigaron la eficacia de 2 técnicas (focalización frente a mímica) para mejorar el reconocimiento de emociones en las caras. Conformaron la muestra 54 participantes, de los que 32 eran controles sanos, 18 tenían un daño cerebral resultante de TCE y 4, otro tipo de lesión cerebral. Todos los participantes fueron expuestos a 3 condiciones: identificación espontánea, focalización y mímica. Para cada condición se presentaron las mismas 24 fotografías de las emociones básicas de Ekman<sup>33,34</sup>, las primeras 6 ejemplificaban una de las emociones y las siguientes 18 se presentaban en orden aleatorio para que los participantes las identificaran. En la condición espontánea (línea de base), los participantes debían identificar las emociones sin utilizar ninguna técnica específica. En la condición de focalización, debían mirar específicamente a los ojos y la boca para guiarse al identificar la emoción. En la condición de mímica, debían imitar diferentes aspectos de la expresión facial e identificarla así. Para medir la eficacia de las diferentes técnicas, se realizó una comparación entre los aciertos en cada una de las condiciones experimentales. Los resultados indican que los participantes con daño cerebral se benefician levemente de la técnica de imitación,

mientras que el desempeño empeora al aplicar la técnica de focalización en los rasgos faciales.

Con posterioridad, McDonald et al.<sup>57</sup>, con el objetivo de mejorar la percepción de emociones en la prosodia, realizaron una versión adaptada del programa multidimensional que antes había resultado efectivo<sup>36,51</sup>. De los 20 sujetos con daño cerebral que participaron, 16 habían tenido un TCE; la muestra se dividió en 10 pacientes que recibieron la intervención mientras que el resto permanecía en lista de espera. Similar a su antecesor, el modelo de este programa breve (3 sesiones de 2 h) era progresivo, iniciando con la identificación del vocabulario emocional, el significado de las emociones básicas y las conductas comúnmente asociadas con estas. A continuación se buscaba incrementar la habilidad para distinguir patrones prosódicos ligados a las emociones utilizando modelados del terapeuta, audios y juegos. Se aplicaron diferentes medidas para valorar la eficacia de la intervención: el TASIT (forma b parte 1)<sup>41</sup>, la tarea de nombrar la prosodia emocional<sup>58</sup> y cuestionarios de comunicación (uno autoaplicado y otro respondido por un familiar). Los resultados no indicaron mejoras significativas entre los grupos (tratamiento frente a control), aunque al comparar los resultados individuales (valoración *pre-post*), sí se observaron mejoras en el reconocimiento de prosodia emocional.

### Empatía

O'Niell et al.<sup>59</sup> diseñaron una intervención centrada en la mejora de la empatía para pacientes con daño cerebral. Para ello, reclutaron a un total de 24 pacientes con un TCE, de los que 12 recibieron el tratamiento y los otros 12 realizaron una técnica de relajación corporal progresiva. El programa de entrenamiento de la compasión se basó en la terapia creada por Gilbert<sup>60</sup>, que trabaja en la imaginación compasiva. Incluye una serie de ejercicios en los que el terapeuta guía a los participantes en la imaginación y creación de su ideal de compasión. Los anima a explorar lo que ellos consideran que haría una persona compasiva «ideal», su modo de pensar, su expresión facial, su tono de voz y su postura corporal. Una vez identificado el «ideal», los participantes deben imaginarse y actuar como esa persona altamente compasiva y reaccionar ante un abanico de imágenes. La eficacia de la intervención se valoró con la escala de autocompasión<sup>61</sup> y con un cuestionario de empatía<sup>62</sup>. Los resultados obtenidos tras la intervención no mostraron efectos significativos.

---

### Conclusiones

Hablar de alteraciones de la conducta social en pacientes con TCE es hacer referencia a un grupo amplio y heterogéneo de cambios en las destrezas de las personas para convivir e interactuar con otras.

La «cognición social» ha sido propuesta como el concepto que agrupa los procesos psíquicos que subyacen a nuestra capacidad para la interacción social. Algunos autores han argumentado de manera convincente que los procesos cognitivos ya conocidos, memoria de trabajo, atención sostenida o funciones ejecutivas, explican muchas de las dificultades que las personas pueden experimentar en su desempeño

social. Otros autores, sobre la base del trabajo en enfermedades neuropsiquiátricas concretas, han propuesto procesos nuevos tales como el de ToM o los implicados en la empatía o el procesamiento emocional. Los modelos que tratan de organizar el conocimiento en esta área son todavía muy provisionales y, a veces, específicos de enfermedades concretas. La distinción entre procesos fríos y calientes ha tenido amplia difusión, quedando la empatía y el procesamiento de las emociones enmarcados en los procesos calientes, mientras que la ToM o mentalización se mantiene como un grupo de procesos más fríos o racionales. Algunos modelos defienden que es precisamente la integración de lo emocional y lo cognitivo lo que caracteriza la cognición social y que los intentos por entender estos procesos por separado no son acertados.

En cuanto a la intervención en las alteraciones de la conducta, tres conclusiones pueden extraerse del estado actual de la literatura:

1. Las intervenciones en la memoria de trabajo, los procesos atencionales y el funcionamiento ejecutivo pueden ayudar en un grupo amplio de problemas de la conducta social.
2. La existencia diferenciada de procesos como la mentalización o ToM, la empatía y el procesamiento de las emociones está recibiendo un reconocimiento creciente y su papel en la conducta social es muy relevante; su puesta en acción puede requerir el concurso de otros procesos cognitivos.
3. Las intervenciones en procesos propios de la cognición social se han centrado en el reconocimiento de las emociones y algo menos en la mejora de la empatía. Llama la atención la ausencia de trabajos en el entrenamiento en los procesos de mentalización. El desarrollo del conocimiento en esta área es muy incipiente, con datos esperanzadores en las estrategias orientadas a la mejora en el reconocimiento de las emociones. De momento, la evidencia que respalda la generalización de los resultados a conductas cotidianas es escasa.

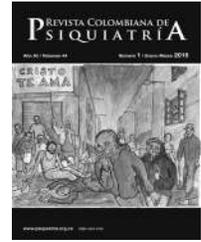
## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quemada JI, Sánchez PM. El trastorno orgánico de la personalidad. Aspectos clínicos y terapéuticos. *Inform Psiquiatr.* 1999;158 (monográfico daño cerebral).
2. Harlow JM. Passage of an iron bar through the head. *Boston Med Surg J.* 1848;39:389-93.
3. Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Mass Medical Soc.* 1868;2:327-47.
4. Ostrom TM. The sovereignty of social cognition. En: Ruiz-Ruiz JC, García-Ferrer S, Fuentes-Durá I. La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia. *Apuntes de Psicología.* 2006; 24:137-155.
5. Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:165-78.
6. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'Reading the Mind in the Eyes' test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42:241-51.
7. Scott C, Phillips L, Johnston M, Whyte M, MacLeod M. Emotion processing and social participation following stroke: study protocol. *BMC Neurology.* 2012;12:56-62.
8. Palma B, Horta E. Traumatismo encefalocraneano y personalidad II: descontrol conductual, agresividad y falta de empatía. *Rev GPU.* 2016;2:156-64.
9. Ruiz-Ruiz JC, García-Ferrer S, Fuentes-Durá I. La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia. *Apuntes de Psicología.* 2006;24:137-55.
10. Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL, Silverstein S. Social cognition in schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophr Bull.* 2005;31:882-7.
11. Havet-Thomassin V, Allain P, Etcharry-Bouyx F, Le Gall D. What about theory of mind after severe brain injury? *Brain Injury.* 2006;20:83-91.
12. Toomey R, Schuldberg D, Corrigan PW, Green MF. Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;53:83-91.
13. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Green MF, Horan WP, Nienow TM. Neurocognitive and social cognitive correlates of formal thought disorder in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2006;85:84-95.
14. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The ambiguous intentions hostility questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2007;12:128-43.
15. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Sitarenios G. Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion.* 2001;1:232-42.
16. Mayer JD, Caruso D, Salovey P. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence.* 1997;27:267-98.
17. Frith U, Frith CD. The social brain: allowing humans to bloody go where no other species has been. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365:165-76.
18. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry.* 2008;64: 48-61.
19. Kelly M, McDonald S, Kellett D. Development of a novel task for investigating decision making in a social context following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36:897-913.
20. Spikman JM, Kiers HA, Deelman BG, Van Zomeren AH. Construct validity of concepts of attention in healthy controls and patients with CHI. *Brain Cogn.* 2001;47:446-60.
21. Spikman JM, Milders MV, Visser-Keizer AC, Westerhof-Evers HJ, Herben-Dekker M, Van der Naalt J. Deficits in facial emotion recognition indicate behavioral changes and impaired self-awareness after moderate to severe traumatic brain injury. *PLoS One.* 2013;8:e65581.
22. Mathersul D, Palmer DM, Gur RC, Gur RE, Cooper N, Gordon E. Explicit identification and implicit recognition of facial emotions: II. Core domains and relationship with general cognition. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31:278-91.
23. Tate RL. Executive dysfunction and characterological changes after traumatic brain injury: Two sides of the same coin. *Cortex.* 1999;35:39-55.
24. Von Hippel W, Gonsalkorale K. That is bloody revolting! Inhibitory control of thoughts better left unsaid. *Psychol Sci.* 2005;16:497-500.
25. Kofler MJ, Rapport MD, Bolden J, Sarver DE, Raiker JS, Alderson RM. Working memory deficits and social problems in children with ADHD. *J Abnorm Child Psychol.* 2011;39:806-17.

26. Cicerone KD, Tanenbaum LN. Disturbance of social cognition after traumatic orbitofrontal brain injury. *Arch Clin Neuropsychol*. 1997;12:173-88.
27. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*. 1985;35:1731-41.
28. Mitchel JP, Macrae CN, Banaji MR. Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *J Neurosci*. 2004;24:4912-7.
29. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*. 2007;45:174-94.
30. Adolphs R. Conceptual challenges and directions for social neuroscience. *Neuron*. 2010;65:752-67.
31. Mimentza N, Jiménez A, Quemada JI. Abordaje conductual de alteraciones comportamentales en el daño cerebral adquirido. *Informaciones psiquiátricas*. 2007;187:5-18.
32. Manly T, Murphy FC. Rehabilitation of executive function and social cognition impairments after brain injury. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:656-61.
33. Ekman P. Strong evidence for universals in facial expressions. *Psychol Bull*. 1994;115:268-87.
34. Ekman P. Basic emotions. En: Dalglish T, Power M, editores. *Handbook of cognition and emotion*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1999. p. 45-60.
35. Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*. 1969;164:86-8.
36. Bornhofen C, McDonald S. Treating deficits in emotion perception following traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2008;18:22-44.
37. Guerico J, Podolska H, Rehfeldt RA. Using stimulus equivalence technology to teach emotion recognition to adults with acquired brain injury. *Brain Injury*. 2004;18:593-601.
38. Radice-Neumann D, Zupan B, Tomita M, Willer B. Training emotional processing in persons with brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2009;24:313-23.
39. Lane RD, Quinlan DM, Schwartz GE, Walker PA, Zeitlin SB. The levels of emotional awareness scale: a cognitive-developmental measure of emotion. *J Pers Assess*. 1990;55:124-34.
40. Nowicki S, Duke MP. Individual differences in the nonverbal communication of affect-the Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy Scale. *J Nonverbal Behav*. 1994;18:9-35.
41. McDonald S, Flanagan S, Rollins J, Kinch J. TASIT: a new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18:219-38.
42. Dywan J, Roden R, Murphy T. Orbitofrontal symptoms are predicted by mild head injury among normal adolescents. *J Int Neuropsychol Soc*. 1995;1:121.
43. Neumann D, Babbage D, Zupan B, Willer B. A randomized controlled trial of emotion recognition training after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2015;30:E12-23.
44. Neumann D, Zupan B, Babbage DR, Radnovich AJ, Tomita M, Hammond F. Affect recognition, empathy, and dysosmia after brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:1414-20.
45. Davis MH. Measuring individual differences in empathy:evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol*. 1983;4:113-25.
46. Cummings JL, Mega M, Gary K, Rosenberg-Thompson S. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
47. Williamson J, Isaki E. Facial affect recognition training through telepractice: two case studies of individuals with chronic traumatic brain injury. *Int J Telerehabil*. 2015;7:13-20.
48. Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioral changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*. 1996;4:247-61.
49. Croker V, McDonald S. Recognition of emotion from facial expression following traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2005;19:787-99.
50. Tate R, Hodgkinson A, Veerabangsa A, Maggioletto S. Measuring psychosocial recovery after traumatic brain injury: Psychometric properties of a new scale. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14:543-57.
51. Bornhofen C, McDonald S. Comparing strategies for treating emotion perception deficits in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23:103-15.
52. Green REA, Turner GR, Thompson WF. Deficits in facial emotion perception in adults with recent traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 2004;42:133-41.
53. Lovibond P, Lovibond S. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scale (DASS) with the Beck Depression Anxiety Inventories. *Behav Res Ther*. 1995;33:335-43.
54. Katz MM, Lyerly SB. Methods for measuring adjustment and social behavior in the community; part I: rationale, description, discriminative validity and scale development. *Psychol Rep*. 1963;13 2 Suppl 4:503-35.
55. Lowe MR, Cautela JR. A self-report measure of social skill. *Behav Ther*. 1978;9:353-544.
56. McDonald S, Bornhofen C, Hunt C. Addressing deficits in emotion recognition after severe traumatic brain injury: the role of focused attention and mimicry. *Neuropsychol Rehabil*. 2009;19:321-39.
57. McDonald S, Toghler L, Tate R, Randall R, English T, Gowland A. A randomized controlled trial evaluating a brief intervention for deficits in recognizing emotional prosody following severe ABI. *Neuropsychol Rehabil*. 2013;23:267-86.
58. Dimoska A, McDonald S, Pell MC, Tate RL, James CM. Recognizing vocal expressions of emotion following traumatic brain injury: Is the 'what' more important than the 'how'? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;16:369-82.
59. O'Neill M, McMillan TM. Can deficits in empathy after head injury be improved by compassionate imagery? *Neuropsychol Rehabil*. 2012;22:836-51.
60. Gilbert P. Introducing compassion-focused therapy. *Adv Psychiatr Treat*. 2009;15:199-208.
61. Neff KD. The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self Identity*. 2003;2:223-50.
62. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The Empathy Quotient: An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism and normal sex differences. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:163-75.



## Artículo de revisión

# Los múltiples rostros del síndrome orbitofrontal



Jose Fernando Muñoz Zúñiga

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 16 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Síndrome orbitofrontal

Neuropsiquiatría

Psicopatología

### R E S U M E N

El síndrome orbitofrontal es un síndrome neuropsiquiátrico con síntomas que afectan a los dominios cognitivo, afectivo y conductual alterando algunos de los rasgos que nos definen como especie, como la flexibilidad cognitiva y la regulación afectiva. Para realizar una buena práctica, el clínico debe estar familiarizado con la neuroanatomía funcional y la semiología neuropsiquiátrica del síndrome. Se realiza una revisión de la literatura, haciendo énfasis en el amplio espectro de manifestaciones clínicas del síndrome; se presentan 3 viñetas clínicas que muestran los diferentes rostros que puede asumir el síndrome. Se discuten posibles factores que influyen en la heterogeneidad de la presentación clínica. Tomando un modelo de jerarquías neurales, se proponen dos ejes a partir de los cuales se puede buscar las invariantes del síndrome orbitofrontal, la pérdida de la integración de información interoceptiva y exteroceptiva y la pérdida de regulación afectiva.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### The Many Faces of Orbitofrontal Syndrome

#### A B S T R A C T

Orbitofrontal syndrome is a neuropsychiatric syndrome composed of cognitive, affective and behavioural symptoms, disrupting some of the traits that define us as a species, like cognitive flexibility and affective regulation. In order to effectively treat the condition, the clinician needs to be familiar with both the functional neuroanatomy and the neuropsychiatric semiology of the syndrome. A review of the literature is presented, emphasising the broad spectrum of clinical manifestations of the syndrome, together with three clinical vignettes showing the many faces of the syndrome. Several factors influencing the heterogeneity of clinical presentation are discussed. Taking a hierarchical model of neural networks, two core concepts, loss of interoceptive/exteroceptive integration and loss of affective regulation, are proposed in looking for invariants in orbitofrontal syndrome.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Orbitofrontal syndrome

Neuropsychiatry

Psychopathology

## ¿Por qué el síndrome orbitofrontal?

El funcionamiento óptimo de los lóbulos prefrontales es esencial para que las llamadas funciones ejecutivas se pongan en marcha<sup>1</sup>, lo cual dota al pensamiento y la conducta de algunas de las características más humanas. La capacidad de distinguir lo que ocurre en el mundo interno de las percepciones externas, planear estratégicamente en pos de objetivos abstractos o la capacidad de inhibir una posible agresión según el contexto son algunas de las facultades que nos otorga el funcionamiento prefrontal. Algunas de estas funciones son precisamente las que se ven alteradas en la constelación de síntomas neuropsiquiátricos llamada síndrome orbitofrontal, que lleva en mayor o menor grado a un cambio en la personalidad secundario al daño neurológico<sup>2</sup>. Se revisan las características semiológicas principales del síndrome orbitofrontal y su correlato neuroanatómico; también se exploran las diferentes presentaciones clínicas o rostros que puede adoptar a partir de 3 viñetas clínicas de pacientes atendidos en una clínica psiquiátrica en Bogotá, Colombia, y se trata cuáles son las invariantes que pueden caracterizarlo.

## Consideraciones neuroanatómicas

Buena parte de los motivos de nuestro éxito como especie están en relación con el aumento del tamaño cerebral<sup>3-5</sup>. El tamaño cerebral relativo, calculado con el índice de encefalización, mide la diferencia entre el tamaño que debería tener el encéfalo de un animal y el tamaño que en realidad tiene. Esto muestra que el índice de encefalización del chimpancé, uno de nuestros parientes vivos más cercanos, es de 2,4 y el del humano, 7,6, esto es, que el cerebro humano es 7 veces mayor de lo que se esperaría para su peso corporal. Este aumento de tamaño cerebral se dio a expensas del desarrollo del neocórtex<sup>6</sup>. Y cuando se revisan las áreas neocorticales que más se han expandido, se encuentra que el córtex prefrontal lateral ocupa el 17% del neocórtex del chimpancé y el 29% del humano<sup>6</sup>. Otras áreas que también han aumentado de tamaño presentan amplia conectividad con el córtex prefrontal, como el córtex parietal posterior, lo que indica que no solo se ha producido un incremento en el volumen neocortical, sino que también el patrón de conectividad se ha complejizado. Para entender el origen de los síntomas que constituyen el síndrome orbitofrontal, es esencial, además, conocer las áreas involucradas y su patrón de conectividad con otras regiones corticales y subcorticales. En su mapa citoarquitectónico, Brodmann asignó al córtex orbitofrontal (OFC) las áreas 47 (área de Brodmann 47 o BA 47) o área orbital; el área 46 o área frontal medial como zona de transición hacia el cortex orbital, y el área 11 que incluye la mayor parte del giro recto<sup>7</sup>. Consideraciones modernas incluyen las áreas 13 y 14, más mediales, y el área 11, más rostral, que consiste en su mayor parte de córtex granular. Este se caracteriza por tener gran densidad de cuerpos celulares en la capa IV o capa granular interna, que aparece en humanos y monos pero no en ratas. La zona más medial tiene córtex agranular, más simple citoarquitectónicamente y compartida con los demás mamíferos<sup>8</sup>. Mesulam opta por un enfoque funcional<sup>9</sup>, donde los subtipos

de corteza cerebral se dividen de más antiguo en la evolución a más reciente, y de mayor cercanía con el medio interno a mayor proximidad con el espacio extrapersonal, en: córtex límbico, paralímbico, de asociación heteromodal, de asociación unimodal y sensoriomotor primario. El OFC incluye áreas paralímbicas, de transición entre áreas límbicas y áreas de asociación heteromodales que integran información de múltiples modalidades sensoriales y, como consecuencia, al ser lesionadas producen también déficit multimodales.

El patrón de conectividad constriñe las funciones del OFC<sup>8</sup>. Algunas de las conexiones más representativas ocurren con:

- Núcleos basolaterales de la amígdala: hacen parte del circuito que media la respuesta de miedo o FEAR System<sup>10</sup>.
- Córtex agranular insular: recibe *inputs* del córtex olfatorio y el gustativo, así como *inputs* viscerales interoceptivos desde el tálamo y el tallo cerebral.
- Áreas somatosensoriales primaria y secundaria: dan *inputs* de boca, labios y lengua.

El OFC se presenta entonces como una zona de convergencia entre estímulos del medio externo (táctiles, visuales y olfatorios), estímulos viscerales e interoceptivos del medio interno y estímulos externos que entran al medio interno (gustatorios y somatosensoriales orales). Además, en el OFC y el córtex prefrontal ventromedial (VMPFC) se encuentran los nodos más altos, jerárquicamente hablando, de múltiples circuitos subcorticales que median el procesamiento afectivo primario, como el RAGE System, el sistema que media la respuesta, filogenéticamente antigua, de la ira<sup>11,12</sup>, de manera que estas redes parecen contribuir a un grado de inhibición conductual y de modulación afectiva único en el reino animal.

El OFC no trabaja aislado, intercambia y refina información proveniente de los ganglios basales, a través de circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales, por lo que lesiones subcorticales en los nodos de este circuito para la inhibición conductual pueden producir también manifestaciones del síndrome orbitofrontal. Tiene además íntimas conexiones con el VMPFC y envía *inputs* al córtex prefrontal dorsolateral (DLPF), que media las funciones ejecutivas más cognitivas<sup>1</sup>. Aunque las funciones exactas del OFC son materia de debate<sup>8,13</sup>, parece acertado decir que trabaja como una unidad con el VMPFC y el DLPFC, sesgando la elección entre cursos de acción y la consecución de objetos en el medio externo, en una serie de cálculos hedónicos que toman en cuenta las necesidades del cuerpo en un momento dado, según los *inputs* de circuitos de procesamiento afectivo y homeostáticos.

## Consideraciones semiológicas

El caso de Phineas Gage probablemente sea el primer reporte que enfatiza los cambios en la personalidad que el síndrome produce<sup>14</sup>. En 1848, el cráneo de Gage fue atravesado por una barra de hierro mientras trabajaba con dinamita extendiendo los rieles para el ferrocarril en Nueva Inglaterra. El accidente produjo una extensa lesión prefrontal bilateral, que dejó como secuelas una epilepsia estructural y los síntomas de un síndrome orbitofrontal: irritabilidad, conflictos interpersonales frecuentes, cognición social afectada, pobre tolerancia a

la frustración e impulsividad, características todas que contrastaban con su personalidad premórbida, descrita como disciplinada, emprendedora y recursiva. El informe del médico que lo atendió, John Harlow, resaltaba que se había destruido «el equilibrio entre sus facultades intelectuales y sus inclinaciones animales»<sup>15</sup>. La lapidaria frase mencionada por sus amigos y conocidos respecto a que el cambio era tal que «Gage ya no era Gage» recuerda una queja frecuente de las familias de estos pacientes. Algo profundo y difuso ha cambiado en su personalidad, y este asombro se acompaña de incredulidad y consternación ante el hecho de que una lesión cerebral pueda cambiar la esencia misma de lo que el sujeto es.

Los síntomas del síndrome orbitofrontal, o síndrome frontal de tipo desinhibido<sup>14</sup>, no tienen una descripción homogénea entre los diferentes autores. Cummings resalta la desinhibición social, ignorancia de las convenciones sociales, así como impulsividad, falta de empatía y conductas seudopsicopáticas. También señala las alteraciones afectivas, con labilidad, irritabilidad, moria y, en ocasiones, manía o hipomanía, en especial si está afectado el hemisferio derecho<sup>1</sup>. Lishman adiciona las conductas infantiles y formas particulares de agresividad, como en el síndrome de agresión orgánica. Este fue descrito por Yudofsky et al.<sup>2,16,17</sup> como un subtipo de conducta agresiva que se caracteriza por accesos de ira explosivos que alcanzan su clímax en pocos segundos, reactivos ante estímulos triviales del medio, irreflexivos o sin premeditación previa, no propositivos en tanto no cumplen ninguna meta para el paciente, y periódicos y egodistónicos, es decir, que después del episodio de ira el paciente muestra arrepentimiento y no culpa a otros.

Salloway agrega la conducta ligada o dirigida por estímulos ambientales y el menoscabo social en el curso longitudinal, a medida que las conductas seudopsicopáticas se vuelven repetitivas<sup>14</sup>. La escuela argentina completa el cuadro con la distractibilidad y la jocosidad o tendencia a realizar chistes inapropiados (*witzelsucht*)<sup>18</sup>. Los síntomas psicóticos no se describen con regularidad, aunque diferentes líneas de investigación convergen en la asociación entre lesiones prefrontales orbitofrontales, ventromediales o ambas con la generación de delirios. Esto se observa en los síndromes de mala identificación descritos por Feinberg (delirios de Capgras, Fregoli) por afecía del *self* relacional<sup>19</sup> de predominio en lesiones derechas, así como en debilitamiento de la prueba de realidad y confusión del sueño/vigilia, en ocasiones con paramnesia reduplicativa, en lesiones orbitofrontales extensas<sup>20</sup>. La paramnesia reduplicativa es un síntoma en que el paciente tiene la convicción de que una persona, lugar o parte de su cuerpo ha sido duplicada y existe en una localización imposible; también se ha asociado más frecuentemente con lesiones prefrontales derechas<sup>21</sup>. El contenido de los delirios puede variar, aunque los temas paranoides y celotípicos son frecuentes. El síndrome de Otelo hace referencia a los celos patológicos con matiz delirante que pueden aparecer en psicosis funcionales o tras lesiones neurológicas de diferente etiología y localización variable; de nuevo el lóbulo prefrontal derecho se ha visto implicado en diferentes reportes de caso<sup>22,23</sup>. Los síntomas confusionales o psicóticos se ven más frecuentemente en las etapas agudas del insulto neurológico, como en casos de traumatismo craneoencefálico o accidente cerebrovascular, aunque en ocasiones persisten por meses.

## Consideraciones etiológicas y diagnósticas

Diferentes condiciones pueden causar los síntomas del síndrome de manera fugaz o permanente. En nuestro medio, las causas traumáticas son frecuentes, aunque también pueden ocurrir como secuela de un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico o como parte de un trastorno neurodegenerativo primario, ya sea por afecía cortical (variante conductual de la demencia frontotemporal, variantes frontales de la enfermedad de Alzheimer, etc.) o subcortical (demencia en la enfermedad de Huntington, demencia en la enfermedad de Parkinson, etc.)<sup>14</sup>. Menos frecuentemente puede haber causas oncológicas, infecciosas o autoinmunitarias<sup>18</sup>.

El diagnóstico del síndrome orbitofrontal sigue siendo clínico, pero la aplicación de una adecuada batería de pruebas neuropsicológicas es esencial no solo para ayudar a corroborar el diagnóstico, sino también para detectar afecía prefrontal en otras áreas. Aunque en ocasiones se puede observar tipos puros, es más frecuente que, por la proximidad neuroanatómica, se encuentren elementos del síndrome disejecutivo o síndrome prefrontal dorsolateral o de la convexidad o elementos del síndrome ventromedial o medial frontal o apático-abúlico<sup>1,21</sup>. En general, las pruebas neuropsicológicas tradicionales son más sensibles a fallos cognitivos asociados a deterioro en el DLPFC. Algunos han propuesto separar las funciones ejecutivas en cognitivas o frías (*cold executive functions*) y afectivas o calientes (*hot executive functions*)<sup>24,25</sup>, las primeras asociadas al DLPFC y las segundas, al OFC. Entre las pruebas propuestas, se encuentran las dedicadas a evaluar la teoría de la mente del paciente, como los tests de lecturas de miradas, tests de falsas creencias de primer y segundo orden o tests que buscan evaluar la toma de decisiones a partir de la integración de *inputs* interoceptivos acordes con la hipótesis del marcador somático de Damasio, como el *Iowa Gambling Task*<sup>18</sup>. También se han utilizado los dilemas morales o tests de cribado de juicio moral, como el *Moral Behavioral Inventory*<sup>26</sup>, un cuestionario de 24 ítems que se utilizó inicialmente en pacientes con demencia frontotemporal.

No existen criterios estandarizados para el diagnóstico clínico. Se debe obtener información del paciente, sus familiares y la historia clínica previa acerca de la personalidad premórbida, las estrategias de afrontamiento y la historia personal y familiar, a fin de contar con un panorama general del funcionamiento social y relacional del paciente antes de la lesión y poderlo contrastar con el funcionamiento poslesional. Probablemente debido a la conectividad y las características funcionales del OFC, los síntomas pueden variar en su presentación de un paciente a otro (véase «Discusión»), aunque el eje del diagnóstico girará en torno a las conductas de desinhibición y la mala modulación de los afectos, que se traducirá en síntomas afectivos o conductuales que finalmente producirán menoscabo social, cambios poslesionales en la personalidad y un debilitamiento del juicio y el raciocinio. Estos cambios pueden ser lo suficientemente intensos para configurar un trastorno neurocognitivo mayor de acuerdo con los criterios del DSM-5<sup>27</sup>; esta categoría incluye la antigua noción de demencia y fue creada ante el desarrollo neurocientífico en el estudio de los trastornos neurodegenerativos

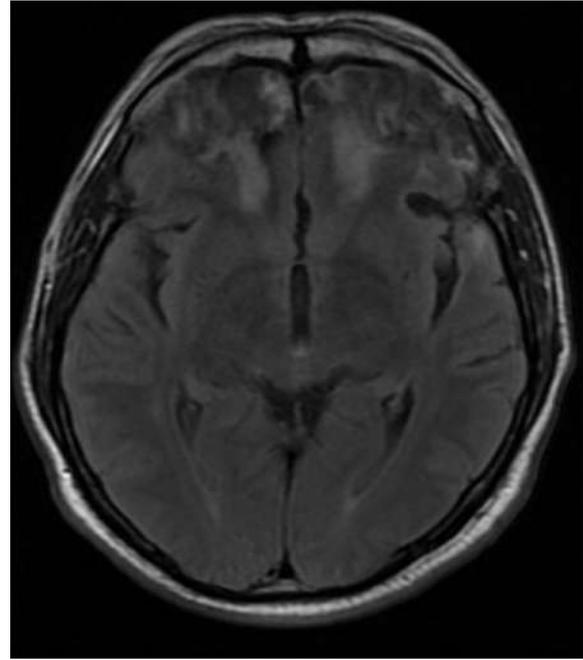
y neuropsiquiátricos. Para constituir un trastorno neurocognitivo mayor, el paciente debe tener un declive significativo en por lo menos un dominio cognitivo (atención, funciones ejecutivas, lenguaje, aprendizaje y memoria, habilidades perceptuales-motoras y cognición social); por definición, el paciente con un síndrome orbitofrontal tiene, al menos, menoscabo en el dominio de cognición social.

### Caso 1: síndrome de Otelo

El paciente P. tenía 50 años, vivía con su esposa, había terminado el bachillerato y se había desempeñado como guardia de seguridad y conductor de transporte público. Nunca había sufrido síntomas psicóticos ni tenía otros antecedentes psiquiátricos, tóxicos o patológicos de importancia. Veintidos días antes de su ingreso, tuvo un traumatismo craneoencefálico grave tras quedarse sin frenos mientras conducía. Requirió intubación orotraqueal y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Tras su egreso, el paciente P., descrito como trabajador, disciplinado y con carácter fuerte, empezó a presentar ansiedad e irritabilidad. Antes había dado maltrato físico a su esposa, pero ahora presentaba mayor heteroagresión acompañada de un discurso psicótico: «Dijo que me estaba acostando con mi sobrino, con el yerno, con todo mundo, me pegaba y me acosaba». En urgencias refirió: «Mi mujer tiene muchos amantes y ellos me robaron todas las herramientas... Donde los encuentre, los mato a todos con un machete y los despedazo».

No se encontró afección en el examen neurológico, y el examen mental mostraba a un paciente con actitud colaboradora, con preservación de las pautas de interacción social y discurso fluido. Las alteraciones en el origen y el contenido del pensamiento se evidenciaban al tocar el tema de su esposa. Mostraba una construcción delirante paranoide y celotípica parcialmente estructurada, en la que él había sido víctima de su esposa, quien había aprovechado su accidente y estancia en el hospital para buscar una nueva pareja y vender las herramientas que P. guardaba en casa. Cuando recordaba la supuesta traición, su afecto se tornaba irritable y se evidenciaba que intentaba mantener la compostura.

El cribado cognitivo mostró un *Mini-Mental* de 29/30, con un error en evocación diferida; no se apreciaron intrusiones significativas, pero sí dificultades para la abstracción. La aparente preservación de las funciones ejecutivas motivó un examen a mayor profundidad con el test de MoCA, que puntuó 23/30, a expensas de evocación diferida, fluidez verbal y abstracción, y se evidenciaban fallas en memoria de trabajo. Debido a la afección prefrontal clínica, se aplicó la *Frontal Assessment Battery* (FAB), una escala de cribado de fácil aplicación utilizada para valorar funciones prefrontales<sup>28</sup>, que puntuó 12/18, a expensas de abstracción, fluidez verbal, programación y control inhibitorio. La resonancia cerebral mostró áreas de encefalomalacia en polos frontales bilaterales, BA 10, y córtex orbitofrontal, BA 11, de predominio derecho, con zonas hiperintensas de gliosis en sustancia blanca adyacente bilateral, además de una zona de contusión en el polo frontal derecho, BA 38, como suele ocurrir en traumatismos craneoencefálicos por aceleración-desaceleración (figura 1).



**Figura 1 – Resonancia cerebral simple que muestra áreas de encefalomalacia en los polos frontales bilaterales y la corteza orbitofrontal, así como gliosis en la sustancia blanca profunda bilateral. Secuencia FLAIR, corte axial.**

Se realizó manejo con titulación gradual de sertralina 150 mg/día, ácido valproico 1.500 mg/día para la irritabilidad y olanzapina hasta 20 mg/día como antipsicótico. En las visitas de su esposa se evidenció la persistencia de síntomas psicóticos y anosognosia, una incapacidad para reconocer el déficit neurológico que es común en las lesiones prefrontales<sup>29</sup>. «Sigue con lo de las herramientas, que se las robé, me dijo que me iba a sacar los ojos y que dijera que él está bien para poderse ir.» Ante el riesgo de heteroagresión, se adicionó un segundo antipsicótico, risperidona a 2 mg/día, y se realizaron intervenciones de psicoeducación respecto a la lesión neurológica, los síntomas neuropsiquiátricos y la importancia de continuar el tratamiento en casa. Tras 1 mes de hospitalización, se le dio el alta con indicaciones precisas a su familia de que no conviviera con su esposa, al menos en el periodo agudo, asistir a los controles y no suspender los psicofármacos, buscando minimizar el riesgo de heteroagresión, que es alto cuando se presenta el síndrome de Otelo<sup>30</sup>, y favorecer la adherencia al tratamiento. El seguimiento 6 meses después mostró que el delirio celotípico se había encapsulado parcialmente y persistía bajo la forma de una queja constante del paciente hacia su esposa para que le devolviera sus herramientas, pero las acusaciones de infidelidad habían desaparecido y no había vuelto a la heteroagresión.

### Caso 2: síndrome de Otelo y paramnesia reduplicativa

El paciente W. tenía 55 años, se encontraba cesante, había terminado primaria, vivía con su esposa y no tenía antecedentes

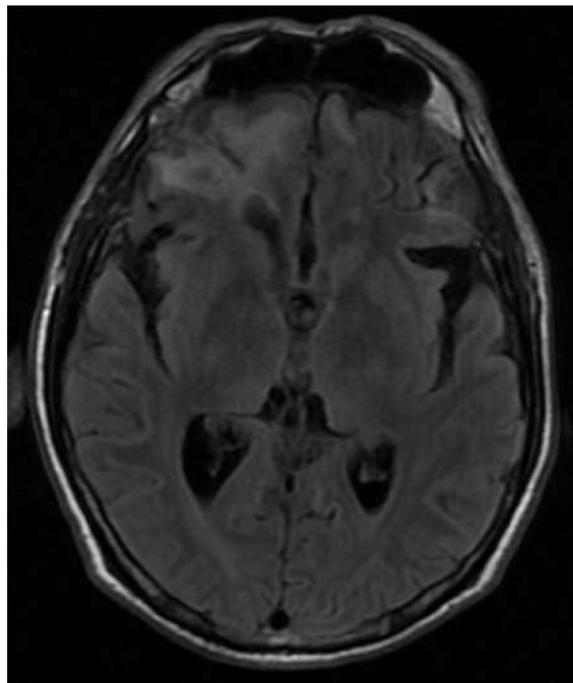
patológicos o psiquiátricos de importancia. Dos meses antes de su ingreso, sufrió un traumatismo craneoencefálico grave y traumatismo facial al ser atropellado por un bus de servicio público. Fue atendido en una unidad de cuidados intensivos, requirió intubación orotraqueal y múltiples intervenciones quirúrgicas en el rostro por fractura de huesos propios de nariz y fractura del esfenoides; también sufrió fractura frontal derecha, que no requirió intervención, neumocéfalo y contusión frontal derecha. Al regresar a casa, se evidenció que tenía irritabilidad, delirios celotípicos hacia su esposa con heteroagresión física, desorientación temporoespacial y fallas en memoria de trabajo. En urgencias, su esposa refirió que «desde el accidente perdió toda la memoria, empezó a hablar de cosas del pasado, a decir que tenía los trabajos de hace unos años. . . Está muy agresivo, me voy a trabajar y dice que me voy con mis amantes».

No se encontró afección en el examen neurológico, y el examen mental mostró a un paciente parcialmente desorientado en tiempo, colaborador, por momentos sumiso, con un afecto modulado de fondo ansioso. Tenía un discurso coherente hasta que se tocaba el tema de su esposa; entonces se evidenciaba un pensamiento ilógico, con delirios celotípicos. «Le pegué a mi esposa, he estado mal desde el accidente. . . Es que me llegan ideas de que me es infiel.»

Se realizó un test de MoCA, que puntuó 14/30, a expensas de planeación, secuenciación, atención sostenida, praxis visuoconstruccional, evocación diferida y orientación temporoespacial. El deterioro cognitivo mostraba un patrón de predominio disejecutivo. La resonancia cerebral mostró una extensa zona de contusión hemorrágica en BA 10 y BA 11 en el hemisferio derecho y en giros rectos bilateralmente; se apreciaba extensión a la sustancia blanca profunda (figura 2).

Se indicó tratamiento con titulación gradual de sertralina 150 mg/día, ácido valproico 1.250 mg/día para la irritabilidad, rivastigmina transdérmica 9 mg/día como estimulador cognitivo y olanzapina hasta 15 mg/día como antipsicótico, ante la poca respuesta a haloperidol. Se realizaron intervenciones destinadas a obtener mayor conciencia de la enfermedad. Se le dio de alta 15 días después, sin que hubiera ejercido heteroagresión verbal o física durante su hospitalización y con mejoría de la irritabilidad. Sin embargo, 1 semana después su esposa lo llevó de nuevo a urgencias. El paciente refirió: «Mi esposa salió a las cinco de la mañana, me enojó que no me dijera, la perseguí y empecé a reclamarle y a golpear el carro. . . Luego me di cuenta de que no era el carro de ella, sino de una jovencita». La narrativa de su esposa permitió una mayor comprensión: «Se fue a buscarme al trabajo, pero se perdió, me llamó por el celular para que me fuera a la casa, entonces escuché cómo golpeaba un carro que se le pareció al mío, y le decía a una señora que saliera, que por qué estaba ahí; yo le gritaba: ¡Pero yo estoy acá, no allá!». Esa noche en su hogar confundió a su esposa con su exesposa, de la que se había separado 7 años antes. Además, había tenido confusión temporal: «Siempre cree que son las doce de la noche, llego de trabajar a las siete de la noche y dice que qué son esas horas de llegar; lo corrijo, pero insiste».

Se realizó ajuste farmacológico, con aumento de olanzapina a 15 mg/día y ácido valproico 1.500 mg/día. Se realizó también una reunión conjunta con el paciente y su esposa



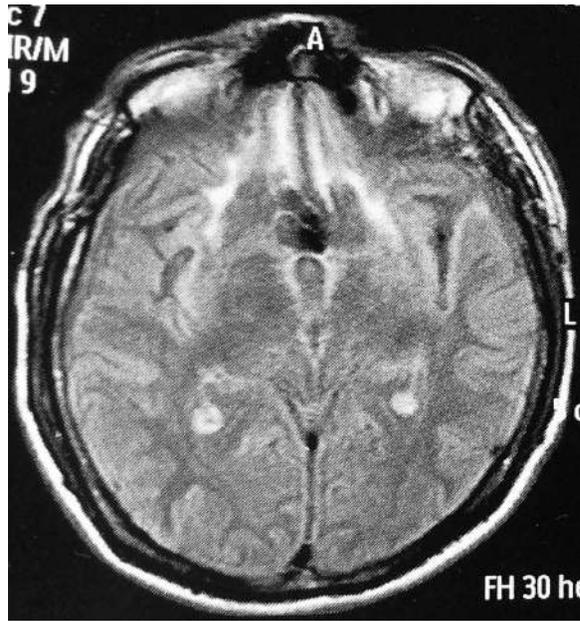
**Figura 2 – Resonancia cerebral simple que muestra zonas de contusión hemorrágica en la corteza orbitofrontal bilateral, de predominio derecho. Secuencia FLAIR, corte axial.**

para dar psicoeducación a ambos respecto a sus síntomas y servir de «Yo» auxiliar para la función de prueba de realidad que se encontraba debilitada en el paciente. Egresó 20 días después, sin nuevas conductas heteroagresivas hacia su esposa y sin nuevos episodios de paramnesia reduplicativa.

### **Caso 3: síndrome de agresión orgánica**

El paciente S. había tenido 10 años antes, a los 23, un accidente cerebrovascular por rotura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior, lo que produjo cambios permanentes en su personalidad (un análisis neuropsicoanalítico del caso se encuentra en Muñoz Zúñiga<sup>31</sup>).

Como secuelas neurocognitivas, el paciente S. presentaba un síndrome prefrontal dorsolateral, con alteración predominantemente en la atención sostenida, la abstracción y la memoria de trabajo, y un síndrome orbitofrontal. Presentaba desinhibición conductual (p. ej., al robar objetos que llaman su atención), jocosidad, conducta infantil y agresividad. El tipo de agresividad era el descrito en el síndrome de agresión orgánica, con explosiones de ira periódicas y súbitas, reactivas a estímulos aparentemente irrelevantes, sin planeación previa y con carácter egodistónico. Los estímulos disparadores eran de tipo interpersonal (p. ej., cuando el personal de enfermería le realizaba señalamientos con prosodia enojada). Esto podía ser suficiente para que en cuestión de segundos el paciente tuviera un episodio de agitación psicomotora con importante heteroagresión, que llegaba a comprometer su sentido de agencia y se acompañaba después de arrepentimiento. Los episodios eran más frecuentes hacia su madre,



**Figura 3 – Resonancia cerebral simple que muestra zonas de encefalomalacia en el córtex prefrontal ventromedial y zonas de gliosis bilaterales en los giros rectos del córtex orbitofrontal. Secuencia FLAIR, corte axial.**

lo que generaba al paciente gran remordimiento, por lo que llegó a realizar múltiples intentos de suicidio. La resonancia cerebral mostraba extensas zonas de encefalomalacia en BA 11, 13 y 14, en la zona de transición entre OFC y VMPFC, así como gliosis en el córtex pregenual, BA 24 y 25, probablemente debido al vasospasmo secundario a la rotura aneurismática en la fase aguda (figura 3).

El paciente recibió tratamiento con agentes de prácticamente todos los grupos farmacológicos, antipsicóticos típicos y atípicos, orales y de depósito, moduladores del afecto, inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, benzodiacepinas y bloqueadores beta, con poca respuesta. Se realizó una terapia de apoyo dinámicamente orientada como complemento a la farmacoterapia, y se encontró que los disparadores aparentemente triviales tenían relación con su pasado relacional y con vivencias traumáticas de maltrato físico en la infancia. Este conocimiento se utilizó para dar al paciente una narrativa más aprehensible de sus síntomas, así como para trabajar la culpa. Finalmente requirió institucionalización en la clínica, ante el riesgo perenne de autoagresión y heteroagresión.

## Análisis

La integración de datos neuroanatómicos, neuropsicológicos y neuropsiquiátricos debería ayudar a una mejor comprensión de los síntomas que afectan a estos pacientes. También puede aportar información útil acerca de la organización cerebral y del funcionamiento mental humano. Desde que Darwin postuló una continuidad en las especies a través de un desarrollo de menor a mayor complejidad<sup>32</sup>, la aplicación de la perspectiva evolutiva al sistema nervioso permitió la

conceptualización de modelos de jerarquías neurales y mentales, en las que el desarrollo de centros jerárquicamente superiores lleva a la inhibición y modificación de la expresión de centros jerárquicamente inferiores<sup>33</sup>. Jackson creía que las lesiones que afectaban a centros superiores como el neocórtex producían no solo una disolución de la función que habitualmente generaban dichas áreas (síntomas negativos), sino también una liberación de las funciones procedentes de estructuras filogenéticamente más antiguas (síntomas positivos o superpositivos)<sup>34</sup>. Paul MacLean retomó y refinó estos principios en su modelo del cerebro triuno, según el cual el cerebro humano contendría diferentes capas de funcionamiento neural, según el desarrollo filogenético de la especie, en mutuo diálogo<sup>33</sup>. Recientemente Panksepp ha propuesto un modelo jerárquico de las emociones que surge desde circuitos de procesamiento afectivo primario enraizados en el tronco cerebral ascendiendo por los ganglios basales para favorecer el aprendizaje por condicionamiento, hasta llegar al neocórtex, donde los afectos generan cogniciones que a su vez permiten un grado inédito de regulación ejecutiva de los afectos<sup>35,36</sup>.

Para los fines de nuestro análisis, se puede clasificar artificialmente los síntomas del síndrome orbitofrontal en síntomas de predominio cognitivo (distractibilidad, conducta ligada a estímulos, estados oníroides con confusión sueño/vigilia, paramnesia reduplicativa, delirios, anosognosia) y síntomas de predominio afectivo (irritabilidad, ira, labilidad, hipersexualidad, moria, estados hipomaniacos o maniacos). Los primeros serían síntomas generados por la pérdida de integración de la información multimodal interoceptiva (*bottom-up*) y exteroceptiva que, como indica el análisis de la conectividad del OFC, confiere un perfil único al momento de volver a representar estímulos que provienen de dentro y fuera del organismo e integrarlos en la conciencia para definir cursos de acción. Se trataría entonces de síntomas negativos por disolución de las funciones que normalmente lleva a cabo el OFC. Los segundos serían síntomas generados por la pérdida de regulación (*top-down*) de *inputs* afectivos provenientes de sistemas motivacionales subcorticales. Serían síntomas superpositivos, producto de la liberación de centros inferiores. Desde esta perspectiva, las lesiones neurológicas en el OFC pueden causar perturbaciones de la organización jerárquica de las redes neurales cuyo funcionamiento contribuye a la integración multimodal interoceptiva y exteroceptiva y a la regulación de *inputs* afectivos, modelo explicativo que se ha usado en otros síndromes neuropsiquiátricos, como los síndromes de mala identificación<sup>37</sup> o el de Klüver-Bucy<sup>38</sup>. Este sería uno de los factores que contribuiría a explicar por qué se encuentran síntomas aparentemente tan dispares, esto es, por qué la constelación sintomática del síndrome orbitofrontal parece a primera vista tan extremadamente amplia. Un enfoque jerárquico tal puede ayudar también en el ejercicio clínico a buscar las invariantes del síndrome más allá de los síntomas particulares, ya sean por disolución o liberación, negativos o superpositivos, predominantemente cognitivos o afectivos. Así, cada caso tendría en principio una proporción variable de cada grupo sintomático.

Otro factor que probablemente influya en los múltiples rostros que puede asumir el síndrome es la personalidad premórbida. A diferencia de otros circuitos cuya arquitectura está predominantemente precableada, la circuitería del

OFC es permeable a influencias externas como el entorno social y el patrón de apego establecido con los cuidadores en la infancia temprana. Autores como Schore han conceptualizado el OFC como parte de una red corticolímbica que contribuye a regular la vida afectiva y la respuesta al estrés; esta red sería esculpida por experiencias tempranas de forma transgeneracional<sup>39</sup>. Diferentes autores han mencionado cómo ciertas lesiones en el OFC y VMPFC se acompañan en el paciente de un uso de estrategias de afrontamiento y mecanismos de defensa inmaduros o primitivos, que no eran característicos de su personalidad premórbida y parecen ser liberados por la lesión<sup>19,40</sup>. Esto indica que parte de lo que modifica el paisaje sintomático estará en relación con el grado de regulación afectiva premórbida que tenía el sujeto, así como el grado de regresión psicológica que sufra, en el sentido psicodinámico del término.

El síndrome orbitofrontal es entonces una ventana importante al funcionamiento jerárquico de las redes neurales y sus correlatos psicológicos. Nos muestra que, en lo afectivo y conductual, las capas más antiguas del desarrollo filogenético y ontogenético no desaparecen, solo se modifican y se regulan al entrar en diálogo con las capas más recientes. Los síntomas conductuales y afectivos pueden llegar a ser potencialmente muy perturbadores, por lo que requieren rápida identificación y un tratamiento, lo que a menudo implica hospitalización en la fase aguda. Aunque el tratamiento farmacológico sigue siendo un pilar de la asistencia, cada vez más se está dando importancia al acompañamiento terapéutico con modelos eclécticos que incorporan la psicoeducación del paciente y sus familiares, técnicas cognitivo-conductuales y escucha psicodinámica orientada, ajustados al perfil neuropsicológico del sujeto<sup>41,42</sup>. Comprender que el síndrome orbitofrontal afecta no solo al desempeño cognitivo y la regulación conductual, sino que también produce cambios radicales en el mundo interno del paciente, debería ayudar a un ejercicio clínico más profundo y empático.

## Conclusiones

La corteza orbitofrontal es un territorio extenso, cuyo patrón de conectividad la implica en las múltiples funciones mentales que han llevado a ampliar la noción de funciones ejecutivas más allá del dominio puramente cognitivo.

Por lo anterior, el síndrome orbitofrontal presenta una amplia constelación de síntomas que es importante que el clínico conozca para un mejor abordaje terapéutico.

A partir de un modelo evolucionista de jerarquías neurales y mentales, se plantea que sus síntomas pueden ubicarse alrededor de 2 ejes. El primero sería un eje cognitivo que da origen a síntomas negativos, donde predomina una contextualización neural anómala de estímulos interoceptivos y afectivos *bottom-up* y una integración defectuosa con estímulos sensorio-perceptivos externos. El segundo eje afectivo-conductual daría lugar a síntomas superpositivos, con un constreñimiento neural *top-down* anómalo sobre *inptus* de circuitos de procesamiento afectivo subcorticales.

Se puede entender mejor los cambios en la personalidad que el síndrome orbitofrontal produce a partir de un continuum Jackson-Freud de disolución neuropsicológica de la

función y regresión del aparato mental a modos más primitivos de funcionamiento.

El tratamiento farmacológico continúa siendo sintomático y debería acompañarse de la psicoeducación del paciente y sus familiares, así como de acompañamiento psicoterapéutico adaptado a los déficit neuropsicológicos del paciente.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings JL, Trimble MR. Concise guide to neuropsychiatry and behavioral neurology. Washington: American Psychiatry Press; 2008.
2. David A. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry. New York: John Wiley & Sons; 2009.
3. Stringer C, Gamble C. En busca de los neandertales: la solución al rompecabezas de los orígenes humanos. Madrid: Crítica; 1996.
4. Bermúdez de Castro JM. El chico de la Gran Dolina. En los orígenes de lo humano. Madrid: Crítica; 2002.
5. Goldberg E, Sacks O. El cerebro ejecutivo: lóbulos frontales y mente civilizada. Madrid: Crítica; 2002.
6. Agustí J, Buñill E, Mosquera M. El precio de la inteligencia. La evolución de la mente y sus consecuencias. Barcelona: Crítica; 2012.
7. Garey LJ. Brodmann's 'localisation in the cerebral cortex'. London: Imperial College; 1999.
8. Passingham RE, Wise SP. The neurobiology of the prefrontal cortex: anatomy, evolution, and the origin of insight. Oxford: Oxford University Press; 2012.
9. Mesulam M-M. Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford: Oxford University Press; 2000.
10. Panksepp J. Cross-species affective neuroscience decoding of the primal affective experiences of humans and related animals. PLoS One. 2011;6:e21236.
11. Panksepp J. Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions. Oxford: Oxford University Press; 1998.
12. Panksepp J, Biven L. The archaeology of mind: neuroevolutionary origins of human emotions (Norton series on interpersonal neurobiology). New York: Norton; 2012.
13. Stalnaker TA, Cooch NK, Schoenbaum G. What the orbitofrontal cortex does not do. Nature Neurosci. 2015;18:620-7.
14. Salloway SP, Malloy PF, Duffy JD. The frontal lobes and neuropsychiatric illness. Washington: American Psychiatric Pub; 2008.
15. Damasio AR. Descartes' error: Emotion, rationality and the human brain. New York: Putnam; 1994. p. 1061-70.
16. Arciniegas DB. Management of adults with traumatic brain injury. Washington: American Psychiatric Pub; 2013.
17. Arciniegas DB, Wortzel HS. Emotional and behavioral dyscontrol after traumatic brain injury. Psychiatric Clin North Am. 2014;37:31-53.
18. Bagnati P, Allegri R, Kremer J, Taragano F. Semiología neuropsiquiátrica. Buenos Aires: Polemos; 2013.
19. Feinberg TE. From axons to identity: neurological explorations of the nature of the self (Norton Series on Interpersonal Neurobiology). New York: Norton; 2009.
20. Solms M. The neuropsychology of dreams: A clinico-anatomical study. L. Erlbaum; 1997.

21. Cummings JL, Mega MS. Neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Oxford: Oxford University Press; 2003.
22. Camicioli R. Othello syndrome-at the interface of neurology and psychiatry. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:477-8.
23. Rocha S, Pinho J, Ferreira C, Machado A. Othello syndrome after cerebrovascular infarction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26:E1-2.
24. Kerr A, Zelazo PD. Development of hot executive function: the children's gambling task. *Brain Cogn*. 2004;55:148-57.
25. Løvstad M, Funderud I, Endestad T, Due-Tønnessen P, Meling TR, Lindgren M, et al. Executive functions after orbital or lateral prefrontal lesions: neuropsychological profiles and self-reported executive functions in everyday living. *Brain Injury*. 2012;26:1586-98.
26. Mendez MF, Anderson E, Shapira JS. An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18:193-7.
27. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5<sup>®</sup>). Washington: American Psychiatric Pub; 2013.
28. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
29. Prigatano GP. Anosognosia: clinical and ethical considerations. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:606-11.
30. Cipriani G, Vedovello M, Nuti A, Di Fiorino A. Dangerous passion: Othello syndrome and dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66:467-73.
31. Munoz Zuniga JF. EnRAGED: Introductory notes to aggression in a case of orbitofrontal syndrome. *Neuropsychanalysis*. 2017;19:77-86.
32. Eldredge N. Darwin El descubrimiento del árbol de la vida. Buenos Aires: Katz; 2009.
33. Wiest G. Neural and mental hierarchies. *Front Psychol*. 2012;3:516.
34. Berrios GE. The factors of insanities: J Hughlings Jackson. *Classic Text No. 47. History of Psychiatry*. 2001;12:353-73.
35. Panksepp J. The basic emotional circuits of mammalian brains: do animals have affective lives? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1791-804.
36. Panksepp J, Solms M. What is neuropsychanalysis? Clinically relevant studies of the minded brain. *Trend Cogn Sci*. 2012;16:6-8.
37. Feinberg TE. Neuropathologies of the self: clinical and anatomical features. *Conscious Cogn*. 2011;20:75-81.
38. Muñoz Zúñiga JF. Introductory notes to the psychodynamics of a case of Klüver-Bucy syndrome. *Neuropsychanalysis*. 2015;17:53-62.
39. Schore AN. Attachment and the regulation of the right brain. *Attach Hum Dev*. 2000;2:23-47.
40. Kaplan-Solms K. Clinical studies in neuro-psychoanalysis: Introduction to a depth neuropsychology. London: Karnac Books; 2000.
41. Klonoff PS. Psychotherapy after brain injury: Principles and techniques. New York: Guilford Press; 2010.
42. Laaksonen R. Introduction to neuropsychotherapy: Guidelines for rehabilitation of neurological and neuropsychiatric patients throughout the lifespan. Hove: Psychology Press; 2013.

## Artículo de revisión

# Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas



Luisa Fernanda Ahunca Velásquez

Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 27 de junio de 2017

## Palabras clave:

Demencia

Síntomas neuropsiquiátricos

Intervenciones no farmacológicas

Tratamiento farmacológico

## RESUMEN

En la medida que aumenta la expectativa de vida se hace mayor el número de personas diagnosticadas de demencia neurodegenerativa. Aunque es central en la demencia el deterioro cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son muy importantes, pues aumentan los costes directos e indirectos de la enfermedad al generar más morbilidad, estrés del cuidador, uso de medicamentos e institucionalización. Por otro lado, es importante conocer la naturaleza de los SNP, pues varían entre los distintos tipos de demencia y pueden ayudar a determinar la etiología del deterioro cognitivo.

El manejo de primera línea de los SNP en demencia es no farmacológico; se busca inicialmente identificar las causas internas y externas de los SNP y generar intervenciones encaminadas a modificar patrones conductuales en el paciente y su cuidador, además de introducir en el ambiente en que se desenvuelve el paciente cambios que puedan mejorar su desempeño y su conducta. Si estas intervenciones no tienen utilidad, se pasa al abordaje farmacológico, que incluye el uso de antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y benzodiacepinas; ningún psicofármaco tiene eficacia suficiente, y la mayoría de ellos tienen efectos adversos importantes, por lo que es necesario un estudio individual y la implementación de estrategias no farmacológicas antes de considerar los medicamentos para el tratamiento de los SNP en demencia.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Beyond Cognitive Impairment: Neuropsychiatric Symptoms in Neurodegenerative Dementias

## ABSTRACT

As life expectancy increases, the number of people diagnosed with neurodegenerative dementia also increases. Although cognitive impairment is central in dementia, neuropsychiatric symptoms (NPS) are very important because they increase both direct and indirect

## Keywords:

Dementia

Neuropsychiatric symptoms

Non-pharmacological strategies  
Pharmacological treatment

costs by generating greater morbidity, caregiver distress, use of medication and institutionalisation. Furthermore, it is important to understand the nature of NPS, since they can vary across the different types of dementia and may provide useful clinical information regarding the aetiology of cognitive impairment.

The first-line management of NPS in dementia is non-pharmacological; internal and external causes should first be identified and strategies developed to modify the behavioural patterns of the patient and their caregiver. In addition, changes in the patient's surroundings that may improve patient performance and behaviour should be encouraged. If these practices are not satisfactory, a pharmacological treatment approach is adopted that includes anti-dementia drugs, antipsychotics, antidepressants, mood stabilisers and benzodiazepines. However, psychoactive drugs do not offer sufficient efficacy and most of them have significant adverse effects, so each patient should be individually assessed, together with the implementation of non-pharmacological strategies, before deciding on pharmacological treatment for the management of NPS in dementia.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En las últimas décadas ha aumentado la prevalencia del diagnóstico de demencia; en 2013 eran 44 millones de personas, en 2030 serán 76 millones y en 2050, 135 millones<sup>1</sup>. Aunque los síntomas centrales en la demencia son cognitivos, en todos sus subtipos pueden presentarse síntomas neuropsiquiátricos (SNP), que pueden ser fluctuantes, pero de larga duración<sup>1,2</sup>. El 97% de los pacientes tienen al menos 1 SNP durante el curso de la enfermedad<sup>3</sup>, y en muchas ocasiones se presentan varios tipos de síntomas, lo cual aumenta el impacto<sup>1</sup>. La presencia de SNP empeora el pronóstico, ya que afecta a la calidad de vida y la independencia en las actividades de la vida diaria y empeora la progresión del deterioro cognitivo<sup>4,5</sup>, y son la causa principal de institucionalización<sup>6</sup>, que aumenta los costos del tratamiento<sup>2,5</sup>; también aumentan la carga del cuidador<sup>1,7,8</sup>. El tratamiento de los SNP debe hacerse inicialmente con medidas no farmacológicas<sup>9</sup>; el tratamiento farmacológico se considera de segunda línea, y se inicia con el medicamento más seguro dando la menor dosis durante el menor tiempo posible<sup>10</sup>.

## Evaluación y diagnóstico de síntomas

Se debe evaluar la evolución de los síntomas y comparar con el funcionamiento previo del paciente, la personalidad y la presencia de trastornos mentales premórbidos, también el contexto de presentación<sup>2</sup>; se debe tener en cuenta la presencia de factores médicos asociados, el ambiente sociofamiliar, el funcionamiento cognitivo basal y el tipo de demencia, pues estos influyen en la presentación de algunos tipos de síntomas<sup>6</sup>.

Los SNP pueden variar según el tipo de demencia, es importante tener claro cuáles son los síntomas más frecuentes en cada subtipo y en qué momento de la enfermedad se presentan, pues pueden dar base al diagnóstico y orientar el tratamiento.

## Demencia de Alzheimer

Es la demencia neurodegenerativa más común, la prevalencia de SNP está entre el 80 y el 90%, la mayoría de los pacientes tienen al menos 1 SNP en el curso de la enfermedad, y los síntomas pueden ser fluctuantes pero tienden a empeorar y se asocian con aumento de la carga del cuidador, morbimortalidad e institucionalización<sup>6,11,12</sup>. Los SNP que se reportan con mayor frecuencia son apatía, depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación y delirios; manía y alucinaciones son menos frecuentes<sup>2</sup>. En un estudio se reporta una prevalencia de apatía del 78,4%, seguida de ansiedad (48,6%), cambios en el apetito (37,8%), alteraciones del sueño y depresión (35,1%), conducta motora aberrante (24,3%) y euforia (13,5%)<sup>4</sup>.

### Apatía

La presencia de apatía refleja disfunción corticosubcortical con desconexión del cíngulo anterior y alteraciones en el funcionamiento de las vías dopaminérgica mesolímbica y mesocortical<sup>7</sup>; se asocia también con disminución de la actividad metabólica en el cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal<sup>13</sup>. Es el SNP más común en la demencia de Alzheimer (DA) y está presente en todos los estadios de la enfermedad, se ha reportado una prevalencia del 50% en todos los estadios; en otros estudios se dice que la prevalencia aumenta según empeora el deterioro cognitivo (el 42% en DA leve y el 90% en grave<sup>7</sup> y el 42% en DA leve, el 80% en moderada y el 92% en grave<sup>6</sup>). El manejo de la apatía es un reto. Los resultados de los estudios no son concluyentes, y hay 1 ensayo clínico y algunos estudios no controlados que reportan mejoría con el uso de metilfenidato; con donepecilo hay estudios no controlados a favor; otros medicamentos como amantadina, anfetaminas y modafinil han mostrado resultados mixtos<sup>11</sup>; los antidepressivos no han mostrado utilidad, y de los antipsicóticos se encuentra que hay beneficio si se reduce la dosis<sup>14</sup>.

### Depresión y ansiedad

La depresión se asocia con adelgazamiento de la corteza entorrinal, atrofia del cíngulo anterior y disminución del volumen de la sustancia gris en la corteza frontal medial<sup>15</sup>. Se estima una prevalencia de un 60-80% de depresión y un 50% de ansiedad durante la evolución de la enfermedad<sup>6,16</sup>; el diagnóstico y el tratamiento oportunos son importantes porque estos síntomas se asocian con deterioro de la calidad de vida, mayores dependencia funcional, carga y depresión del cuidador y, finalmente, institucionalización. Estos síntomas pueden presentarse incluso antes de la aparición de los síntomas cognitivos. Algunos factores de riesgo son el antecedente de depresión, ser mujer o la edad precoz al inicio de la enfermedad. En cuanto a la ansiedad, se considera que en estadios iniciales puede tener relación con la conciencia del déficit cognitivo, y en fases más avanzadas se puede desencadenar por cambios en las rutinas y el ambiente<sup>6</sup>.

### Psicosis

Se asocia principalmente con déficit estructural y funcional en el cíngulo anterior y la corteza frontal<sup>15</sup>. La psicosis puede presentar distintos tipos de síntomas; los delirios se presentan en un 30-50% de los pacientes con DA, generalmente en estadio grave<sup>6</sup>; las alucinaciones también se presentan con más frecuencia a mayor gravedad (un 4,6-7,0% en leve, el 14,5% en moderada y el 35,5% en grave)<sup>9</sup>. Estos síntomas producen mayor declive funcional y aumentan las tasas de institucionalización<sup>11</sup>. Se ha hablado de la utilidad de los antipsicóticos para el tratamiento de los SNP en demencia, pero en algunos estudios no se reporta resultado específico para las psicosis; al revisar los estudios por síntomas, se encuentra que los antipsicóticos que tienen utilidad para el tratamiento de la psicosis en la DA son olanzapina (7,5-10,0 mg) y risperidona desde 1 mg; el aripiprazol y la quetiapina muestran resultados contradictorios<sup>17</sup>.

### Demencia por cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy en la sustancia negra de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se describieron en 1912<sup>18</sup>; en 1923 se anotó que se presentaban en pacientes con parkinsonismo, pero que el 50% tenía demencia; en 1980 Kosaka<sup>19</sup> describió una serie de pacientes con demencia que tenían histopatología con cuerpos de Lewy. Estas inclusiones se encuentran en pacientes con alfa-sinucleopatías (EP, demencia por cuerpos de Lewy [DCL] y atrofia multisistémica) y pueden ubicarse en el tallo, el diencefalo, los ganglios basales y la corteza. Se considera que las demencias relacionadas con cuerpos de Lewy son la DCL y la demencia asociada a EP<sup>20</sup>. La DCL es la segunda demencia neurodegenerativa más frecuente en mayores de 65 años (el 20% de todos los pacientes, prevalencia del 1%)<sup>20</sup>. La evaluación neuropsiquiátrica es importante, pues entre los criterios diagnósticos hay SNP tempranos y el 98% de los pacientes con DCL tienen SNP en algún momento de su evolución<sup>6</sup>.

### Alucinaciones, ilusiones y delirios

Las alucinaciones visuales hacen parte de los criterios diagnósticos, se presentan porque los cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal inferior y el hipometabolismo occipital afectan a las vías de integración visual<sup>19</sup>, ocurren en un 60-70% de los pacientes y se caracterizan por ser alucinaciones complejas y animadas, imágenes recurrentes de animales, insectos, personas u objetos. Suelen tolerarse bien y no generan alteraciones conductuales; se presentan de forma intermitente, pero más en la noche cuando hay privación de luz o en personas con visión deteriorada<sup>6,25-27</sup>. Puede haber ilusiones en ambientes con poca iluminación<sup>18</sup>. Los delirios son más prevalentes que en otros tipos de demencia y se presentan en cualquier estadio de la enfermedad (frecuencia del 50%)<sup>9</sup>. En general tienen un contenido paranoide (infidelidad, robo, referencialidad) y es frecuente que se presenten fenómenos de mala identificación delirante (Capgras, Fregoli) por la pérdida de la capacidad de hacer asociaciones emocionales<sup>6,25,27</sup>.

El manejo de los síntomas psicóticos en DCL es un reto, pues la enfermedad produce hipersensibilidad a los neurolépticos; los estudios han encontrado mayor riesgo con olanzapina y risperidona; la quetiapina no produce extrapiramidalismo, pero la evidencia sobre su eficacia es contradictoria. El medicamento que mejor evidencia tiene para las psicosis en la DCL y la EP es la clozapina. La decisión de usar antipsicóticos debe basarse en un análisis del riesgo-beneficio. Se usan por corto tiempo y a la menor dosis necesaria<sup>20</sup>. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han mostrado utilidad, y el que mejor evidencia tiene es el donepecilo a dosis de 5-10 mg<sup>20,21</sup>.

### Depresión

Se presenta de forma precoz en la enfermedad y es más frecuente, persistente y de más difícil manejo que en la DA<sup>16,19,20</sup>. Se produce porque la acumulación de cuerpos de Lewy en el rafe dorsal disminuye la concentración de serotonina en el estriado y la corteza<sup>20</sup>. El tratamiento son los antidepresivos y, aunque la evidencia es contradictoria, se usan principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pues tienen mejor perfil terapéutico. También se puede usar los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Los antidepresivos tricíclicos (ADT) no están indicados porque sus efectos anticolinérgicos empeoran los síntomas cognitivos y producen síntomas confusionales. También se ha probado la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcranial (EMT), pero ninguna de ellas tiene suficiente evidencia<sup>20</sup>.

### Trastornos del sueño

El más frecuente es el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), que se puede presentar en todas las alfasinucleopatías y suele preceder en varios años al inicio de la enfermedad; este trastorno se presenta porque la acumulación de cuerpos de Lewy en el sistema reticular activador ascendente (SRAA) altera el proceso por el cual se produce la atonía durante el sueño MOR; al perder la atonía, el paciente «actúa los sueños»; quien percibe los síntomas suele ser el compañero, pues el paciente se golpea a sí mismo o a

otros o se cae durante el sueño<sup>2,19,20</sup>. Se han intentado varios tipos de tratamiento, como melatonina, carbamazepina y los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero el medicamento que más evidencia tiene es el clonazepam 0,5-2 mg<sup>20</sup>.

## Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a los lóbulos frontales y temporales. El término hace referencia a diferentes subtipos: variante frontal o conductual, y las temporales, a las que se denomina afasia primaria progresiva (APP) y se dividen en demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF). Además se han descrito otras variantes asociadas a enfermedad motoneuronal. Afecta a personas entre los 50 y los 70 años, es la segunda causa de demencia neurodegenerativa en menores de 65 años y la tercera en mayores. Su prevalencia es de 15-22 casos/100.000 habitantes y supone el 10-15% de los casos de demencia con confirmación histopatológica<sup>22</sup>. La variante frontal es la que induce más cambios conductuales. A muchos pacientes se les diagnostica inicialmente trastorno afectivo bipolar, trastorno obsesivo compulsivo o trastorno depresivo, de ahí la importancia de tener claros los SNP que pueden presentarse; las variantes que afectan al lóbulo temporal causan menos SNP en la fase inicial.

En la DFT conductual, se presenta atrofia de la corteza orbitofrontal, el cíngulo anterior y la ínsula, y después de la región gangliobasal; esto genera disfunción ejecutiva y síntomas conductuales como impulsividad, rasgos antisociales, desinhibición, desprecio de las normas sociales, apatía, pérdida de iniciativa, cambios en la higiene y el vestido, conductas estereotipadas, obsesiones, hiperfagia, hiperoralidad e hipersexualidad; también pueden aparecer síntomas depresivos con labilidad emocional, pero estos son más frecuentes en las fases iniciales de las variantes del lenguaje<sup>2,6,7</sup>. Cuando aparece depresión, suele ser de intensidad leve-moderada, con síntomas atípicos y tiene más anergia, apatía e hiperfagia<sup>16</sup>. Los síntomas psicóticos no se consideran tan frecuentes en la DFT, su prevalencia llega al 20%. A muchos pacientes con psicosis finalmente se les diagnostica DA. En la DFT la psicosis puede ser más temprana y los delirios, más de grandeza que paranoides. También pueden producirse alucinaciones somáticas, menos frecuentes en la EA; al comparar la psicosis en la DFT y la DCL, se encuentra que en esta hay más alucinaciones que delirios, la instrospección está más conservada y son más frecuentes los delirios de mala identificación<sup>23</sup>.

Los síntomas que se encuentran más frecuentemente en la variante frontal son apatía, desinhibición, euforia, ansiedad y conducta motora aberrante; los más distintivos son la pérdida de conciencia personal, la hiperoralidad, la conducta estereotipada y la perseveración. La APP también tiene SNP, pero son más frecuentes los afectivos, como ansiedad, apatía e irritabilidad, con pocos cambios de personalidad y conducta<sup>24</sup>.

## Tratamiento no farmacológico

Los SNP no tienen relación directa con el grado de deterioro cognitivo; hay factores relacionados con el paciente, pero

**Tabla 1 – Factores asociados con la aparición de síntomas neuropsiquiátricos**

Paciente con diagnóstico de demencia tiene dificultades de adaptación y mayor vulnerabilidad a estresores, lo cual hace que se presenten SNP asociados a varios factores.

*Del paciente:*

- Enfermedad mental previa
- Rasgos disfuncionales de personalidad que pueden exacerbarse con la demencia
- Dificultades sensoriales (visuales o auditivas)
- Problemas para expresar lo que quiere
- Necesidades no satisfechas
- Enfermedades (infección urinaria, neumonía, dolor, etc.)
- Efectos adversos de medicamentos

*Del cuidador:*

- Carga del cuidador
- Depresión o ansiedad
- Alta emoción expresada
- Dificultades de comunicación con el paciente
- Desconocimiento de la enfermedad y los SNP
- Expectativas irreales del funcionamiento del paciente

*Ambientales:*

- Sobrestimulación (ruido excesivo, muchas personas o movimiento)
- Poca estimulación (ambiente muy quieto o sin ningún estímulo)
- Cambios en el entorno (cambio de casa o de la decoración que desorientan al paciente)
- Inactividad
- No se establecen rutinas

SNP: síntomas neuropsiquiátricos.

también hay que tener en cuenta otros ambientales y del cuidador. Entre los factores del paciente, están las alteraciones neurobiológicas propias de la enfermedad, las condiciones médicas agudas y la insatisfacción de necesidades; el cuidador tiene altos niveles de depresión y esto puede perjudicar el modo en que se comunica con el paciente, lo cual puede producir o empeorar los SNP, que a su vez empeoran los síntomas afectivos del cuidador; finalmente, hay factores ambientales que pueden producir o empeorar los SNP y se relacionan con la menor tolerancia del paciente a cambios y estímulos<sup>1</sup> (tabla 1).

Las intervenciones no farmacológicas son recomendadas para el tratamiento de los SNP en demencia, se consideran de primera línea y tienen evidencia fuerte a su favor. Hay factores internos y externos que producen o exacerban los síntomas, y estas estrategias están encaminadas a modificarlos. El blanco de este tipo de intervenciones puede ser el paciente, el cuidador o el ambiente; las metas son prevenir los síntomas, aliviarlos y disminuir el estrés del cuidador<sup>1,5,6,8,21,25,26</sup>. Existen modelos que buscan explicar el porqué de las conductas disruptivas, y todos concuerdan en que se relacionan con la dificultad del paciente para adaptarse al ambiente, al estrés y comunicarse, y con la incapacidad del cuidador de satisfacer sus necesidades. Se identifican disparadores de los síntomas conductuales como fatiga, cambios en la rutina, niveles de estimulación inapropiados, exigencias excesivas, percepción de pérdida y delirium; la identificación y el tratamiento de estos y otros disparadores puede mejorar los SNP<sup>5,26</sup>.

Hay intervenciones cuyo blanco es el paciente; algunas son: terapias de reminiscencia, de validación y de presencia simulada, entrenamiento y rehabilitación cognitiva, acupuntura,

**Tabla 2 – Estrategia DICE para el abordaje de síntomas neuropsiquiátricos en demencia**

Describir	Descripción específica de la conducta Contexto en que se presenta Aspecto más problemático Reacción del cuidador <b>¿Cómo, dónde y cuándo de la conducta?</b>
Investigar	Causas modificables <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del paciente: infección, desequilibrio hidroelectrolítico, efectos de medicamentos, deshidratación, dolor, limitación funcional, cambios sensoriales, aburrimiento, exigencias excesivas</li> <li>• Del cuidador: estilo de comunicación inadecuado, falta de educación, alta emoción expresada, ansiedad o depresión</li> <li>• Ambientales: mucha o poca estimulación, ausencia de rutinas y actividades placenteras</li> </ul> <b>¿Porqué de la conducta?</b>
Crear	Plan acorde con los hallazgos, que involucra al paciente, el cuidador y la familia Puntos clave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instruir al cuidador sobre la enfermedad y la presencia y la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos</li> <li>• Mejora de la comunicación efectiva</li> <li>• Disminución de la emoción expresada</li> <li>• Creación de actividades útiles y placenteras para el paciente</li> <li>• Simplificación de tareas</li> <li>• Establecimiento de rutinas</li> </ul>
Evaluar	Manejo farmacológico si el paciente lo requiere Seguimiento de la utilidad de estrategias implementadas Monitorización del uso de medicamentos (la menor dosis el menor tiempo necesario) Que las metas sean realistas, no siempre es posible que la conducta desaparezca

terapia de luz y musicoterapia. También se usan intervenciones conductuales más específicas; ninguna intervención directa en el paciente tiene evidencia suficiente y los resultados son heterogéneos.

Las intervenciones en el cuidador sí tienen evidencia. Pueden orientarse hacia varios objetivos: identificar factores precipitantes y tratar de modificarlos; mejorar la comunicación; acoplar la actividad del paciente con su capacidad y con las exigencias ambientales; el uso de programas de psicoeducación, seguridad en casa, resolución de problemas, reducción de estrés, promoción de la salud, y los grupos de apoyo tienen impacto al disminuir la carga del cuidador y proteger su salud, con lo que aumenta el bienestar del paciente.

Se considera importante intervenir en el entorno para disminuir los síntomas. La conducta del paciente puede alterarse por factores ambientales como sobrestimulación, subestimulación, falta de actividad, estructura y rutinas. Se pone énfasis en el incremento de actividad, la simplificación de actividades, la reducción del ruido, el número de personas y el desorden, la corrección de alteraciones sensoriales, el enfoque de actividades, la actividad constante pero secuencial y la actividad física. La mayoría de los estudios muestran utilidad de estas intervenciones, pero no son aleatorizados<sup>1,26</sup>.

Se han desarrollado varios modelos para tratar los SNP en demencia, en su mayoría hacen énfasis en las modificaciones ambientales y el trabajo con el cuidador<sup>27-31</sup>. Todos muestran utilidad de estas intervenciones, también hay evidencia a favor en un metanálisis que incluyó 23 estudios aleatorizados<sup>32</sup>.

Uno de los trabajos más recientes dio como resultado el método DICE (describir, investigar, crear y evaluar), que se desarrolló a partir de la reunión de un grupo de expertos<sup>1,25</sup>. Se usa cuando hay un SNP problemático para el paciente o su familia. Está diseñado para que diferentes profesionales puedan usarlo en distintos escenarios, con la idea de lograr coordinación entre las aproximaciones farmacológica y no

farmacológica. Se debe hacer un abordaje integral que permita establecer medidas farmacológicas y no farmacológicas que luego se puedan evaluar<sup>1,25,26</sup> (tabla 2).

### Tratamiento farmacológico

Se considera de segunda línea, se usan varios tipos de medicamentos: antidepresivos, antipsicóticos, moduladores afectivos, antidemenciales y benzodiacepinas. La decisión de iniciar medicamentos depende de la intensidad del síntoma y el riesgo potencial que genera para el paciente y su familia; idealmente se debe tener un blanco específico de síntomas, y también los efectos adversos. En general, se recomienda tratar con la dosis mínima y el menor tiempo posible, por lo cual debe haber un seguimiento constante. Para los SNP en demencia, la mayoría de los medicamentos no están aprobados; solo en Australia, Canadá y Europa está aprobado el uso de algunos antipsicóticos<sup>1,10,21,33</sup> (tabla 3).

#### Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se usan para tratar los síntomas cognitivos en demencia; algunos estudios muestran que ayudan a mejorar los SNP, lo que respalda la hipótesis de que el déficit colinérgico no solo explica el deterioro cognitivo, sino también las alteraciones conductuales<sup>34</sup>. Se discute si la utilidad de estos medicamentos para mejorar los SNP es clínicamente significativa, pues la mayoría de los estudios incluyen a pacientes con menor gravedad de los síntomas conductuales<sup>1,3,7,33</sup>, y se ve que tienen más impacto si los síntomas cognitivos son menos graves que en la demencia severa<sup>34</sup>. Los síntomas que mejor responden a estos medicamentos son la apatía, los síntomas afectivos y la conducta motora aberrante<sup>6,16</sup>. Un estudio que evaluó únicamente donepezilo mostró mejoría de delirios, agitación, ansiedad, desinhibición e irritabilidad<sup>21</sup>.

**Tabla 3 – Manejo escalonado de los síntomas neuropsiquiátricos en las demencias neurodegenerativas**

- Medidas no farmacológicas
  - Intervenciones con el paciente, cuidador y ambientales (estrategia DICE)
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa
  - Donepezilo 10 mg/día
  - Rivastigmina 12 mg/día (oral)
  - Galantamina 24 mg/día
- Memantina
- Antidepresivos (si hay cambios conductuales sin psicosis)
  - Sertralina 25-100 mg/día y citalopram 10-40 mg/día
  - Otros ISRS
  - Antidepresivos de otro tipo (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, trazodona)
- Antipsicóticos (cuando hay psicosis)
  - Risperidona 0,5-2 mg/día y olanzapina 5-10 mg/día
  - Quetiapina 100-200 mg/día
  - Aripiprazol 15-25 mg/día

Hay un metanálisis sobre inhibidores de la acetilcolinesterasa para los SNP en la DA que incluyó estudios entre 1966 y 2007 que compararon un inhibidor de la acetilcolinesterasa contra placebo. Los resultados muestran que hay mejoría general del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (diferencia estandarizada de medias [DEM], -0,10; intervalo de confianza del 95% [IC95%], -0,18 a -0,01; diferencia ponderada de medias [DPM], -1,38; IC95%, -2,20 a -0,46); esto se mantiene al incluir solo a pacientes con demencia leve-moderada (DEM, -0,16; IC95%, -0,28 a -0,03; DPM, -1,92; IC95%, -3,18 a -0,66), pero se pierde cuando se evalúa solo a pacientes con demencia grave (DEM, -0,06; IC95%, -0,17 a 0,05; DPM, -0,77; IC95%, -2,12 a 0,57); al evaluar por medicamentos, se obtiene para donepezilo (6 estudios) DEM -1,76 (IC95%, -3,37 a -0,15), galantamina (2 estudios) DEM -1,65 (IC95%, -3,10 a -0,19) y rivastigmina (1 estudio) DEM -0,55 (IC95%, -2,31 a 1,21)<sup>34</sup>.

En un estudio longitudinal, prospectivo y aleatorizado de grupos paralelos, que incluyó a pacientes con DA y comparó los 3 inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina para tratar los SNP evaluados con NPI y BEHAVE-AD, se encontró mejoría en todos los grupos, significativa en todos menos con galantamina. Se reportó una tasa de mejoría del 31,7% en ambas escalas con galantamina, el 38,1% en NPI y el 33,3% en BEHAVE-AD con donepezilo y el 41,3 y el 26,9% respectivamente con rivastigmina. La mejoría se produjo en todos los grupos de síntomas, pero resultó mayor en agitación y agresión<sup>35</sup>. Aunque la evidencia no es concluyente, la recomendación es tratar los SNP con inhibidores de la acetilcolinesterasa antes de introducir otro tipo de medicamentos.

La memantina es un antagonista del receptor NMDA que se utiliza para disminuir la velocidad de progresión de los síntomas cognitivos en la demencia moderada-grave. Se ha demostrado que mejora el desempeño cognitivo y funcional<sup>6</sup>. Se ha evaluado su utilidad para tratar los SNP y en la mayoría de los estudios se concluye que mejoran principalmente la agitación, la irritabilidad y la agresividad, y que en general tiene menos utilidad que los inhibidores de la

acetilcolinesterasa<sup>1,3,16</sup>. En un estudio aleatorizado que la compara con estos, se demuestra utilidad de la memantina, con una tasa de mejoría del 41,4% en NPI y del 37,5% en BEHAVE-AD y mayor impacto en los ítems de agitación y agresión<sup>35</sup>.

El uso de memantina está indicado para tratar a pacientes con demencia en estadio moderado-grave. Cuando hay SNP, sobre todo agitación, irritabilidad y agresividad, se podría intentar el tratamiento solo con este, antes de pensar en introducir otro tipo de medicamentos.

### Antipsicóticos

Se han usado para tratar la psicosis y el comportamiento disruptivo de pacientes con demencia. Se deben usar con precaución porque su eficacia es limitada y tienen riesgo de efectos adversos como eventos cerebrovasculares y aumento de mortalidad<sup>6,16,21</sup>. De los antipsicóticos típicos, el más estudiado es el haloperidol. Su utilidad se ha comprobado para la agresividad (DEM, -0,31; IC95%, -0,49 a -0,13), pero no para otros síntomas conductuales (DEM, -0,19; IC95%, -0,40 a 0,01) o la agitación (DEM, -0,12; IC95%, -0,33 a 0,08), y hay alto riesgo de abandono por efectos adversos (*odds ratio* [OR] = 2,52; IC95%, 1,22-5,21)<sup>3,33,36</sup>.

Los antipsicóticos atípicos se han usado ampliamente para el manejo de SNP en demencia. Los que mejor evidencia tienen son risperidona y olanzapina; la quetiapina y el aripiprazol no muestran buenos resultados en los estudios. Todos tienen múltiples efectos adversos y aumentan la mortalidad<sup>1,6,7</sup>.

La risperidona ha mostrado utilidad a dosis de 0,5-2 mg para psicosis y agresividad. Sus efectos adversos principales son extrapiramidales, anticolinérgicos, hiperprolactinemia, osteoporosis, hipotensión ortostática y riesgo de accidente cerebrovascular.

La olanzapina también tiene evidencia a favor en casi todos los estudios; a dosis de 5-10 mg, es útil para agresión, ansiedad, euforia y psicosis. Su uso se limita porque produce efectos adversos significativos como sedación, aumento de peso, síndrome metabólico, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos.

Sobre la quetiapina hay resultados contradictorios; algunos estudios encuentran que no es mejor que el placebo, otros consideran que ayuda a controlar algunos síntomas como la agitación, pero no la psicosis. La dosis está entre 100 y 200 mg. La ventaja de este medicamento es su perfil de efectos adversos, pues tiene menos riesgo de efectos extrapiramidales, síntomas anticolinérgicos y efectos metabólicos.

Con el aripiprazol a dosis de hasta 25 mg, se ha demostrado una mejoría muy discreta de la agitación y la psicosis. Su efecto adverso más común es la somnolencia.

La clozapina no se ha estudiado mucho en esta población por sus efectos adversos. Solo está indicada para psicosis asociada a DCL y EP<sup>3,6,33</sup>.

En general se recomienda el uso de antipsicóticos si no hubo mejoría con medidas no farmacológicas o antidemenciales, o si el comportamiento es francamente disruptivo. Se puede dar haloperidol a dosis bajas (0,25-6 mg/día) si el síntoma predominante es la agresividad; si se trata de otro tipo de síntomas o el haloperidol está contraindicado, la evidencia

está a favor de risperidona 0,5-2 mg, olanzapina 5-10 mg, con buena evidencia, y quetiapina 100-200 mg y aripiprazol 15-25 mg con evidencia contradictoria. Siempre se debe dar la menor dosis el menor tiempo necesario; se ha estudiado si se pueden interrumpir, y los resultados muestran que no hay diferencia en recaída de síntomas ni en mortalidad, excepto cuando el síntoma principal es agitación o psicosis<sup>37</sup>.

### Antidepresivos

Se han usado para tratar diversos SNP en demencia, tanto depresivos como agitación. Los ADT se han probado pero no se recomienda su uso por poca eficacia y efectos adversos importantes como hipotensión, efecto anticolinérgico que empeora la cognición, aumento de peso, somnolencia y caídas<sup>1,16,33</sup>.

Los ISRS son los antidepresivos más usados en demencia, hay estudios con todos los ISRS, muestran utilidad en agitación, apatía, ansiedad y depresión; los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, cefaleas, cambios en el sueño, diarrea, temblor, disfunción sexual, hiponatremia y sangrado del tracto gastrointestinal<sup>1,6,21</sup>. Los ISRS que más evidencia tienen son citalopram y sertralina<sup>1,3,16,38</sup>; fluoxetina y fluvoxamina se usan menos porque tienen más interacciones<sup>16</sup>.

Se ha utilizado la trazodona para controlar la agitación en demencia, pero en ensayos aleatorizados y metanálisis no se ha demostrado su utilidad en conducta, funcionamiento o carga del cuidador, y si se ha visto empeoramiento de la función cognitiva y fatiga<sup>38,39</sup>.

Otros antidepresivos como mirtazapina, duloxetina y venlafaxina se pueden usar solo en caso de que no haya respuesta a los ISRS<sup>16</sup>.

Se recomienda el uso de antidepresivos para depresión y agitación en demencia. La evidencia respalda el uso de sertralina 25-100 mg o citalopram 10-40 mg.

### Estabilizadores del ánimo

En general la evidencia no respalda su uso. El ácido valproico no ha mostrado efecto suficiente<sup>6</sup>; el divalproato de sodio ha mostrado utilidad en algunos estudios, pero los resultados no se han repetido en ensayos clínicos ni metanálisis; además, tiene efectos adversos importantes<sup>3,33</sup>; la carbamazepina no muestra utilidad en algunos estudios, en otros sirve para síntomas conductuales, pero sus efectos adversos sobrepasan su utilidad<sup>3,6</sup>; la gabapentina muestra mejoría en algunos reportes y se tolera bien, pero no hay ensayos clínicos que respalden su uso; la lamotrigina y la oxcarbazepina tienen datos insuficientes y el topiramato no es útil porque empeora la cognición<sup>3</sup>.

No se recomienda el uso de estabilizadores del ánimo para tratar los SNP en demencia.

### Benzodiacepinas

No se recomienda su uso continuo porque empeoran la función cognitiva y producen sedación y caídas. Se recomienda su uso en dosis únicas en momentos de agitación o

agresividad<sup>3,21</sup> o para tratar el trastorno conductual del sueño MOR.

## Conclusiones

Es importante identificar y tratar los SNP en la demencia, pues estos empeoran el pronóstico del paciente. El manejo inicial debe hacerse con medidas no farmacológicas encaminadas a modificar las causas de los síntomas y el ambiente en que se desenvuelve el paciente. Cuando se hacen necesarias las medidas farmacológicas, se debe iniciar con un antidepresivo (inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina); si este no tiene utilidad, se usa otro tipo de medicamentos: antipsicóticos (risperidona 0,5-2 mg y olanzapina 5-10 mg), ISRS (sertralina 25-100 mg o citalopram 10-40 mg). No se recomienda el uso de estabilizadores del ánimo ni benzodiacepinas.

## Conflicto De Intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369.
2. Onyike C. Psychiatric aspects of dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22:600-14.
3. Madhusoodanan S, Ting MB. Pharmacological management of behavioral symptoms associated with dementia. *World J Psychiatry*. 2014;4:72-9.
4. Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, Zarranz JJ, Rodrigo RM, Ortega R. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:61-9.
5. Burke A, Hall G, Tariot PN. The clinical problem of neuropsychiatric signs and symptoms in dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19:382-96.
6. Apostolova LG, Cummings JL. Psychiatric manifestations in dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2007;13:165-79.
7. Dillon C, Serrano CM, Castro D, Leguizamón PP, Heisecke SL, Taragano FE. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1443-55.
8. Ford AH. Neuropsychiatric aspects of dementia. *Maturitas*. 2014;79:209-15.
9. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One*. 2016;11:1-16.
10. Franchi B. Pharmacological management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *J Pharm Pract Res*. 2016;46:277-85.
11. Nowrangi MA, Lyketsos CG, Rosenberg PB. Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2015:7.
12. Zhao QF, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;190:264-71.

13. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:144-7.
14. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in dementia: systematic review of recent evidence on pharmacological treatments. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:103.
15. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. 2015;43:25-37.
16. Baquero M, Martin N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin cases*. 2015;3:682-93.
17. Koppel J, Greenwald BS. Optimal treatment of Alzheimer's disease psychosis: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2253-62.
18. Gomperts SN. Lewy body dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22:435-63.
19. Galasko DR. Lewy body dementias. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007;13:69-86.
20. Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: Pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013;30:603-11.
21. Cummings J, Lai T-J, Hemrungronj S, Mohandas E, Yun Kim S, Nair G, et al. Role of donepezil in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22:159-66.
22. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22:464-89.
23. Hall D, Finger EC. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:46.
24. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21:133-41.
25. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: Recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:762-9.
26. Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:1-8.
27. Belle SH, Burgio L, Burns R, Coon D, Czaja SJ, Gallagher-Thompson D, et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:727-38.
28. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system—REACH VA. *Arch Intern Med*. 2011;171:353-9.
29. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernet N, Dennis MP, Hauck WW. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:229-39.
30. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. A Biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers. The COPE randomized trial. *JAMA*. 2010;304:983-91.
31. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: A randomized trial of a nonpharmacological intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1465-74.
32. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:946-53.
33. Wang F, Feng T-Y, Yang S, Preter M, Zhou J-N, Wang X-P. Drug therapy for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:307-13.
34. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3:719-28.
35. Cumbo E, Ligor LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimer's Dis*. 2014;39:477-85.
36. Lonergan E, Luxenberg J, Colford JM, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:1-25.
37. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter A, Van Driel M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4.
38. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2. CD910081.
39. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3. CD900049.



## Artículo de revisión

# Neuropsiquiatría de los trastornos del movimiento



Juan Manuel Orjuela-Rojas\*, Gustavo Adolfo Barrios Vincos  
y Melisa Alejandra Martínez Gallego

Clínica de Memoria Clínica La Inmaculada, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 20 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Neuropsiquiatría  
Trastornos del movimiento  
Enfermedad de Parkinson  
Enfermedad de Huntington  
Circuitos  
Frontosubcorticales

#### Keywords:

Neuropsychiatry  
Movement disorders  
Parkinson's disease  
Huntington's disease  
Circuits  
Fronto-subcortical

### R E S U M E N

Los trastornos del movimiento pueden definirse como síndromes neurológicos en los que puede haber un exceso o enlentecimiento de movimientos automáticos o voluntarios sin relación con debilidad o espasticidad. Tanto la enfermedad de Parkinson (EP) como la de Huntington (EH) son condiciones paradigmáticas de estos trastornos. La alta prevalencia de síntomas psiquiátricos comórbidos, como depresión, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, alucinaciones, delirios, impulsividad, trastornos del sueño, apatía y deterioro cognoscitivo, obliga a abordar estas enfermedades como entidades neuropsiquiátricas. En el presente artículo, se realiza una revisión de los aspectos neuroanatómicos (estructurales y funcionales), neuropsicológicos y psicopatológicos de la EP y la EH. Se hace especial énfasis en el papel de los circuitos frontosubcorticales no motores para la comprensión del espectro clínico de ambas entidades, sin excluir la influencia de aspectos genéticos, psicológicos y psicosociales. Por último, se realiza una breve revisión sobre los principales abordajes psicofarmacológicos en cada entidad

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Neuropsychiatry Of Movement Disorders

#### A B S T R A C T

Movement disorders can be defined as neurological syndromes presenting with excessive or diminished automatic or voluntary movements not related to weakness or spasticity. Both Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD) are well-known examples of these syndromes. The high prevalence of comorbid psychiatric symptoms like depression, anxiety, obsessive-compulsive symptoms, hallucinations, delusions, impulsivity, sleep disorders, apathy and cognitive impairment mean that these conditions must be regarded as neuropsychiatric diseases. In this article, we review neuroanatomical (structural and

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: orjuelajm@gmail.com (J.M. Orjuela-Rojas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.010>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

functional), psychopathological and neuropsychological aspects of PD and HD. The role of fronto-subcortical loops in non-motor functions is particularly emphasised in order to understand the clinical spectrum of both diseases, together with the influence of genetic, psychological and psychosocial aspects. A brief description of the main psychopharmacological approaches for both diseases is also included

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los trastornos del movimiento pueden definirse como síndromes neurológicos en los que puede haber un exceso o enlentecimiento de movimientos automáticos o voluntarios sin relación con debilidad o espasticidad. Las estructuras que componen los ganglios basales (GB) históricamente han estado ligadas a funciones relacionadas con el control del movimiento; no obstante, conforme ha avanzado la comprensión de los circuitos cerebrales y su relación con la emergencia de síntomas psiquiátricos, el paradigma motor ha mudado hacia una integración con las funciones cognitivas, afectivas y conductuales.

Los síntomas no motores que generan la EP y la EH, afecciones paradigmáticas de los GB, son tan importantes e incapacitantes como los motores. Este cambio en la manera de abordar la disfunción de los GB ha reforzado el planteamiento de las enfermedades psiquiátricas como una disfunción de circuitos, que complementa y contrasta la visión clásica de alteraciones en los sistemas de neurotransmisores<sup>1</sup>.

Otro aspecto fundamental que ha puesto en evidencia la indiscutible contribución de los GB a la regulación afectiva y conductual es la reciente aparición de la estimulación cerebral profunda (ECP)<sup>2</sup>. La ECP se utiliza como opción terapéutica para la EP y estimula el núcleo subtalámico o el pálido interno. Con dicha estimulación (principalmente del pálido interno), los pacientes muestran una gran mejoría tanto de los síntomas motores como de los afectivos, lo que confirma el papel de los GB en este tipo de funciones no motoras. Actualmente se utilizan diversas estructuras diana para estimulación cerebral en trastornos psiquiátricos (tabla 1)<sup>3</sup>.

## Neuroanatomía funcional de los ganglios basales

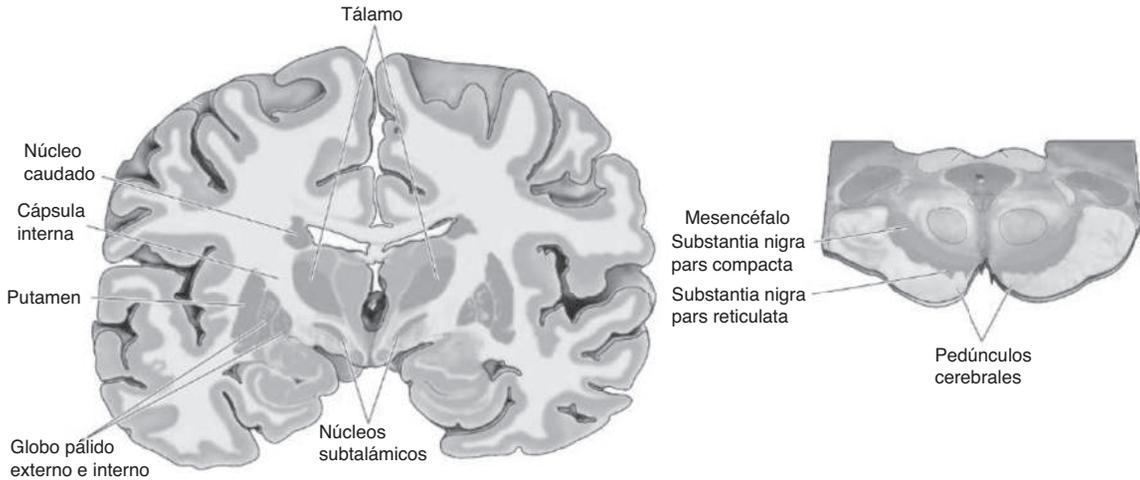
El término GB hace referencia a un grupo de núcleos funcionalmente diversos y localizados en lo profundo de la corteza cerebral. Este conjunto de núcleos tiene como funciones importantes el control motor, incluida la selección adecuada de patrones de movimiento acordes con los requisitos del entorno, la regulación afectiva y la generación de estados de recompensa<sup>4</sup>. Las estructuras que conforman los GB (fig. 1) integran una red compleja de circuitos involucrados en las funciones mencionadas.

Los componentes de estos circuitos han generado debate acerca de qué estructuras se considera GB. Hay consenso sobre los componentes principales que incluyen el núcleo caudado, el putamen, el núcleo *accumbens* (en conjunto conocidos como cuerpo estriado) y el globo pálido<sup>5</sup>. La cabeza del caudado y el núcleo *accumbens*, ambas conocidas como estriado ventral, son estructuras ligadas a circuitos límbicos y sistemas de recompensa<sup>6</sup>. El núcleo celular de la sustancia negra, con sus porciones compacta y reticular, también está incluido entre los GB por el aporte de dopamina, neurotransmisor fundamental para el correcto funcionamiento de estas estructuras.

En cuanto a la conectividad de los GB, se considera el estriado como la principal vía de entrada al sistema, localización donde convergen conexiones de la sustancia negra, la amígdala y la corteza cerebral. El tálamo es la principal vía de salida. Aunque dicha estructura no pertenece filogenéticamente a los componentes de los GB, desde el punto de vista funcional está íntimamente relacionada con los

**Tabla 1 – Estructuras susceptibles de neuroestimulación en trastornos psiquiátricos**

	Estriado ventral	Núcleo accumbens	Globo pálido (I-E)	Núcleo subtalámico	Habénula lateral	Cíngulo subgenual	Pedúnculo talámico inferior	Haz prosencefálico medial
Depresión mayor	+				+	+	+	+
Adicciones	+	+						
Trastorno obsesivo compulsivo	+			+			+	
Síndrome de Tourette			+					

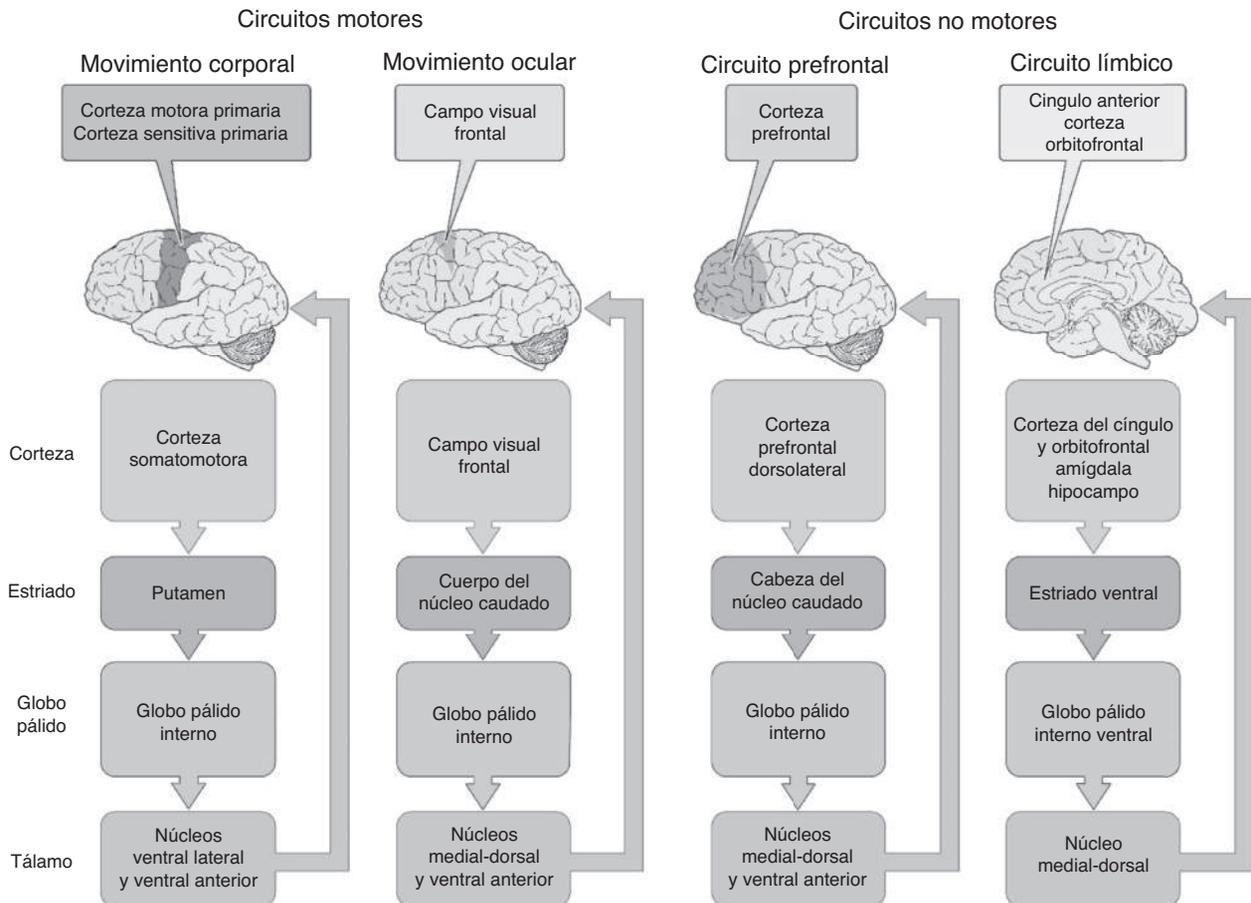


**Figura 1 – Estructuras que conforman los ganglios basales (modificada de la referencia 4).**

circuitos mencionados. Para comprender mejor el patrón de conectividad, conviene segregarlo en circuitos motores y circuitos no motores (fig. 2).

Cada uno de estos circuitos recibe múltiples entradas corticales y estriales que progresivamente se integran en los

GB para intervenir en la regulación del control motor, los movimientos oculares sacádicos, la memoria de trabajo y la regulación afectiva. Dichos circuitos se proyectan a áreas específicas de la corteza que a su vez están interconectadas para generar su función<sup>5</sup>.



**Figura 2 – Conexiones de los ganglios basales (modificada de la referencia 4).**

## Perfil neuropsicológico de los trastornos del movimiento

Los sujetos con EP y EH, típicamente expresan un perfil «subcortical», manifestado clínicamente por deterioro de la atención, la visuopercepción y las funciones ejecutivas<sup>7-9</sup>. A continuación se describen las alteraciones en cada uno de los dominios cognitivos comúnmente afectados en la EP y la EH (tabla 2).

### Atención y funciones ejecutivas

Tanto en la EP como en la EH, frecuentemente se encuentran insuficiencias en sistemas atencionales, desde los más básicos como el mantenimiento de la atención hasta aspectos más complejos como la atención dividida y alternante<sup>7,8,10,11</sup>. Igualmente, se han relacionado dificultades en la memoria de trabajo tanto verbal como espacial. Estos déficit atencionales complejos y de memoria de trabajo están relacionados con dificultades para inhibir respuestas y estímulos irrelevantes del medio y para cambiar fácilmente de set, por lo que se comete un mayor número de errores en tareas clásicas de inhibición, como el Stroop test<sup>7</sup>. El síndrome disejecutivo los puede llevar a errores en la toma de decisiones, pobre capacidad de juicio, automonitorización, planeación y solución de problemas<sup>12</sup>.

Además, se han reportado dificultades en la velocidad de respuesta, que a su vez pueden explicarse por la falta de iniciativa y espontaneidad<sup>11</sup>.

A diferencia de los pacientes con EP, aquellos con EH han mostrado mayores errores perseverativos en tareas ejecutivas<sup>10</sup>.

### Memoria

Las alteraciones de la memoria no declarativa, principalmente en la realización de hábitos o el aprendizaje por condicionamiento clásico, se han descrito ampliamente tanto en EP como en EH. Otra alteración común son los errores en la memoria anterógrada, donde la principal dificultad se da en la codificación de la información y no en el almacenamiento. Estas dificultades pueden explicarse por una falla ejecutiva más que por un defecto de la memoria como tal<sup>7,10,11</sup>.

En cuanto a la memoria episódica, está alterada en la EH desde las etapas iniciales de la enfermedad. Al contrario que en la EP, en la que la información remota episódica suele estar conservada. Se podría decir que, en la EP sin demencia, las alteraciones de la memoria se explican por la disfunción frontal en el aprendizaje asociativo, la metamemoria, el ordenamiento temporal de acontecimientos y aspectos de la memoria prospectiva<sup>7,10</sup>.

### Lenguaje y habla

Las alteraciones del habla y más probablemente la disartria son evidentes en estadios iniciales de la EH. Además, se muestran dificultades de lectura y escritura, con omisiones, perseveraciones y sustituciones, las cuales están en relación con los movimientos coreiformes y la disfunción frontal. Asimismo muestran dificultades en la comprensión verbal compleja y la denominación por confrontación visual, con altos errores perceptuales, y al contrario que lo esperado en disfunciones de tipo subcortical, se ha visto primeramente afectada la fluidez verbal de tipo semántico<sup>8</sup>.

En la EP predominan las alteraciones en la velocidad, la prosodia y el volumen del habla. Se dan alteraciones

**Tabla 2 – Funciones cognitivas alteradas en trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington**

	Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Huntington
Atención	Atención sostenida, dividida y alternante	Atención sostenida, dividida y alternante
Funciones ejecutivas	Memoria de trabajo verbal y espacial Planeación, organización y solución de problemas	Memoria de trabajo verbal y espacial Planeación, organización y solución de problemas Mayores dificultades en la inhibición de respuestas verbales y motoras
Memoria	Memoria declarativa en el recuerdo libre por dificultades en estrategias de codificación Memoria procedural o implícita Metamemoria, memoria prospectiva	Memoria declarativa en el recuerdo libre por dificultades en estrategias de codificación Memoria procedural o implícita Memoria episódica
Lenguaje y habla	Velocidad, entonación y volumen del habla Aspectos logico-gramaticales y lógico-verbales complejos Denominación Menor alteración en la fluidez verbal semántica	Disartria Habla espontánea e iniciativa Denominación Fluidez verbal semántica Lectura y escritura
Funciones visuoespaciales	Orientación corporal y espacial Razonamiento abstracto Discriminación visual Identificación derecha-izquierda	Orientación corporal y espacial Rotación mental Discriminación visual Identificación derecha-izquierda Identificación de emociones negativas
Funciones motoras	Velocidad de respuesta	Velocidad de respuesta Coordinación visuomotora

lógico-gramaticales y lógico-verbales complejas y, al igual que en la EH, dificultad en la fluidez verbal semántica, pero relacionada con disminución de la velocidad de procesamiento y dificultad para cambiar de set. La denominación y la fluidez verbal semántica y fonológica se encuentran mejor preservadas que en la EH<sup>7,11</sup>.

### Habilidades visuoespaciales

En la EP se han documentado alteraciones en la orientación corporal y espacial, al aparecer fallas en tareas de razonamiento abstracto, discriminación visual y confusión derecha-izquierda. Estas alteraciones, más que a los déficit motores propios, se deben a una dificultad ejecutiva en la capacidad para cambiar de set mental<sup>7,11</sup>.

En la EH, se encuentran alteraciones en tareas de trazado de rutas, dificultades en la rotación mental y, en comparación con otras enfermedades degenerativas, expresan una percepción más afectada de las emociones en los rostros, principalmente en la identificación de emociones negativas como el asco<sup>7,8</sup>.

## Trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson

La alta prevalencia de alteraciones psiquiátricas en la EP indica que se trata de una condición neuropsiquiátrica. Aunque los síntomas psicopatológicos de la EP pueden ser variables (tabla 3) y difícilmente delimitables, a continuación se revisan algunos.

### Trastornos neurocognoscitivos

Aproximadamente el 80% de los pacientes con EP sufrirá deterioro cognoscitivo con el paso de los años<sup>13</sup>. La demencia en la EP (DEP) y la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) comparten el mismo proceso neurodegenerativo derivado de los depósitos anormales de alfa-sinucleína. La diferencia fundamental se basa en la instauración de los síntomas motores con respecto a los cognitivos. En la DEP los síntomas motores preceden al deterioro cognoscitivo y en la DCL la situación es la contraria.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son los medicamentos de elección, ya que no solo tienen efectos positivos en la función cognitiva, sino que también mejoran los síntomas

afectivos y conductuales y la funcionalidad cotidiana<sup>14</sup>. La rivastigmina es la más estudiada y se recomienda ampliamente<sup>15</sup>. Una segunda opción podría ser el donepezilo, que aunque solo se ha estudiado en grupos pequeños, ha revelado efectos discretos en la cognición sin empeoramiento de los síntomas motores<sup>16,17</sup>. En un metanálisis reciente, se comparó la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa con la memantina en sujetos con DEP y DCL; se encontró mejoría en la impresión general en ambos grupos, pero sin beneficio cognitivo para el grupo de memantina<sup>18</sup>.

### Depresión

La depresión en la EP ocurre en aproximadamente el 35% de los casos<sup>19</sup>. Puede estar presente desde el diagnóstico de la EP o aparecer en fases prodrómicas<sup>20</sup>.

Existen múltiples mecanismos etiológicos involucrados en la depresión en la EP, pero lo más probable es la convergencia de factores genéticos, biológicos y psicosociales. Los depósitos anormales de alfa-sinucleína generan daños neuronales progresivos que afectan a núcleos monoaminérgicos del rafe medial (productores de serotonina), el locus coeruleus (productor de noradrenalina) y el área tegmental ventral (productora de dopamina), estructuras fundamentales para la regulación emocional<sup>21</sup>. El daño de los circuitos frontosubcorticales límbicos objetivado con estudios de neuroimagen funcional también es clave para la instauración de síntomas depresivos<sup>22</sup>.

Desde el punto de vista psicosocial, las dificultades para movilizarse, la baja autoestima, el uso de estrategias de afrontamiento desadaptativas y la escasa red de apoyo son factores precipitantes de un evento depresivo.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) suelen utilizarse con alta frecuencia para tratar la depresión en la EP; sin embargo, los estudios clínicos controlados, las revisiones sistemáticas y algunos metanálisis no han evidenciado mayor eficacia al compararlos con placebo<sup>23,24</sup>. El uso de antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina y la desipramina ha mostrado mejor evidencia<sup>25</sup>, aunque se debe tener en cuenta los efectos adversos anticolinérgicos. Igualmente, antidepresivos duales como la venlafaxina y la atomoxetina han mostrado mayor eficacia que los ISRS<sup>26</sup>. El bupropión también parece ser una buena estrategia terapéutica para pacientes con depresión asociada a EP<sup>27</sup>.

El uso de agonistas dopaminérgicos para tratar la EP podría contribuir, en algunos casos, a la mejoría de los síntomas depresivos. Este parece ser el caso del pramipexol, con el que se ha demostrado una reducción importante de síntomas tanto motores como depresivos<sup>28</sup>. Por el contrario, la levodopa/carbidopa no parece tener mayor efecto en la depresión en la EP.

Por último, el uso de terapia electroconvulsiva (TEC) y de estimulación magnética transcraneal (EMT) muestra resultados variables; la EMT es la que menores efectos adversos cognitivos genera<sup>29,30</sup>.

### Psicosis

En 2007 se realizó el consenso internacional para establecer los criterios de psicosis en la EP<sup>31</sup>. Los síntomas «positivos»

**Tabla 3 – Síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson**

Síntomas motores	Síntomas no motores (psiquiátricos)
Bradicinesia	Deterioro cognoscitivo
Rigidez en rueda dentada	Psicosis
Inestabilidad postural	Depresión
Cambios en la marcha	Ansiedad
Temblor en reposo	Trastorno del control de impulsos
	Apatía
	Trastornos del sueño

involucran alucinaciones de personas, animales u objetos indefinidos que pasan por el campo visual periférico (alucinaciones de paso), percepción de objetos distorsionados (ilusiones), pareidolias y experiencias perceptuales en las que se da una sensación de «presencia»<sup>32</sup>. Estas se viven como si la presencia de una sombra o una nube hubiera abandonado la habitación (palinparousia)<sup>33</sup>. Habitualmente el sujeto tiene crítica de la anormalidad de los fenómenos perceptuales, por lo cual se los ha denominado alucinaciones «menores». Con el paso de los años, pueden aparecer otros síntomas «mayores», como ideas delirantes y alucinaciones olfatorias, auditivas o táctiles.

La prevalencia de fenómenos «menores» es cercana al 42% en estadios tempranos de la enfermedad<sup>34</sup> y la de «mayores» alcanza hasta un 60% en fases avanzadas<sup>35</sup>.

Las alucinaciones de presencia parecen estar relacionadas con disfunción en los mecanismos de control ocular ubicados en el tallo cerebral y con deterioro de las vías dorsales que viajan por el lóbulo parietal (surco intraparietal)<sup>32</sup>. Las alucinaciones complejas y multimodales se asocian con cambios cognitivos y afectivos y revelan alteraciones en estructuras corticales de vías ventrales occipitotemporales<sup>36</sup>. La pérdida del *insight* y las alteraciones conductuales están relacionadas con disfunción orbitofrontal. Aunque la dopamina suele estar relacionada con síntomas psicóticos en muchas enfermedades psiquiátricas, no parece que este sea el caso de la psicosis en la EP, en la que predomina un estado hipodopaminérgico. Se ha debatido el vínculo entre agonistas dopaminérgicos y la presencia de alucinaciones. Si bien dosis elevadas incrementan el riesgo de alucinaciones<sup>35</sup>, la mayoría de los estudios concluyen que su relación es débil, ya que tampoco se ha demostrado que el uso intravenoso de levodopa precipite síntomas psicóticos<sup>37</sup>. La pérdida de los núcleos colinérgicos en el tallo cerebral y el exceso de influencia serotoninérgica en regiones orbitofrontales, temporales ventrales y de la corteza motora parecen estar relacionados con los síntomas psicóticos. De hecho, los tratamientos más recientes para la psicosis en EP son los agonistas inversos de los receptores 5HT<sub>2A</sub>, como la pimavanserina.

En cuanto al tratamiento, se recomienda revisar las dosis de agonistas dopa y, si se encuentran muy elevadas o hay mezcla de varios, se propone disminuir la dosis vigilando riesgo/beneficio con los síntomas motores. Para los pacientes sin deterioro cognoscitivo, los fármacos con mejor evidencia son clozapina<sup>38,39</sup> y pimavanserina, que ha mostrado mejoría importante en un amplio estudio clínico, a doble ciego y controlado con placebo<sup>40</sup>. En pacientes con deterioro cognoscitivo y alucinaciones visuales, la rivastigmina reduce significativamente la puntuación del inventario neuropsiquiátrico<sup>32</sup>. Aunque inicialmente se recomendaba el uso de quetiapina, múltiples estudios no han logrado reproducir su eficacia en EP<sup>32</sup>. Igual ha pasado con la olanzapina, que además empeora los síntomas motores<sup>41</sup>.

### Trastorno del control de impulsos

El término trastorno del control de impulsos (TCI) agrupa una serie de conductas complejas caracterizadas por la dificultad para resistir el impulso de realizar un acto que es nocivo para el sujeto o para otros<sup>42</sup>. Se ha calculado una prevalencia del

6% en pacientes sin medicación dopaminérgica y del 17% con medicación<sup>43</sup>. A continuación se mencionan las características clínicas fundamentales del TCI:

- Juego patológico (JP): se define como la incapacidad para resistir el impulso de jugar (casino, máquinas tragamonedas, bingo, lotería, etc.) a pesar de las consecuencias negativas para su vida personal, profesional o familiar que conlleva.
- Conductas hipersexuales (CH): el sujeto experimenta un incremento de la libido respecto a su nivel premórbido. Las CH los pueden llevar a gastar mucho dinero, tiempo y energía en actividades sexuales desbordando su control voluntario. Pueden aparecer conductas parafilias como exhibicionismo o voyerismo auditivo (uso excesivo de llamadas a líneas calientes)<sup>44</sup>. También encuentros constantes con prostitutas, compras desmesuradas en *sex-shops*, masturbación compulsiva, obsesión por la pornografía y/o travestismo. En algunos casos, pueden sobrepasarse los límites socialmente aceptados y cometerse conductas incestuosas, pedófilas<sup>45</sup> o zoofílicas<sup>46</sup>.
- Compras compulsivas: se trata de una preocupación desadaptativa por realizar impulsivamente grandes compras. Los sujetos gastan más dinero del presupuestado, compran objetos innecesarios o dedican largos periodos al consumo en establecimientos comerciales. Se trata de una conducta incontrolable que genera problemas financieros y estrés a los familiares<sup>47</sup>.
- Alimentación compulsiva: se produce un drástico incremento de la ingesta alimentaria, principalmente de hidratos de carbo, dulces y/o comida salada. Las porciones de las comidas son exageradas y se incrementa el consumo entre comidas o incluso en horas de la noche. Esto, por supuesto, lleva a un aumento del índice de masa corporal. Tanto la alimentación compulsiva como las compras compulsivas son más frecuentes en las mujeres<sup>42</sup>.
- *Punding*: la preocupación y la fascinación por rituales aparentemente sin sentido de manera estereotipada (p. ej., organización y reordenación de objetos).
- Hobbismo: una preocupación prolongada por aficiones o actividades (p. ej., trabajar sin cesar en proyectos o pasatiempos, «adicción» al computador).
- Pasarse: caminar o conducir sin rumbo definido o inútilmente.

Los circuitos córtico-meso-límbicos y el estriado ventral, regulados por la dopamina, median respuestas de recompensa y placer, como ya se mencionó<sup>44</sup>. Algunos estudios han documentado hipofunción de estas estructuras, probablemente por sobrestimulación medicamentosa dopaminérgica. La recurrencia de conductas placenteras/impulsivas parece tener como finalidad la activación conductual de estos circuitos<sup>48</sup>.

El tratamiento consiste en la psicoeducación del paciente y sus familiares para generar una mejor comprensión del fenómeno y disminuir la ansiedad asociada con las conductas anormales. El consumo responsable de los agonistas dopaminérgicos, la reducción de las dosis, el cambio a otro agonista y la interrupción del tratamiento pueden ser estrategias efectivas para el control de síntomas<sup>49</sup>. En un estudio observacional,

se demostró que la interrupción o la reducción significativa del medicamento disminuía de manera importante las conductas impulsivas<sup>50</sup>. Si esta estrategia no es efectiva, se puede hacer uso de antipsicóticos atípicos como la clozapina<sup>51</sup> o la quetiapina, aunque con menor grado de evidencia. El uso de ISRS no ha mostrado mayor eficacia<sup>44</sup>. En algunos casos podría adicionarse litio o ácido valproico<sup>52</sup> y/o terapia cognitivo-conductual.

### Trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Huntington

Además de los síntomas motores, la EH se acompaña típicamente de cambios neuropsiquiátricos como depresión, manía, psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome disejecutivo, apatía e irritabilidad. A continuación se revisan brevemente algunos de ellos.

#### Depresión

La prevalencia de síntomas depresivos en el transcurso de la EH es del 30 al 40%, y se alcanza un riesgo de suicidio de hasta 46 veces el de la población general<sup>53</sup>. La mayoría de los pacientes con EH sufren síntomas depresivos subsindrómicos, reacciones adaptativas con ánimo triste en relación con el diagnóstico de la enfermedad y apatía, los cuales hay que diferenciar de un episodio depresivo como tal. Los síntomas depresivos suelen preceder varios años a la enfermedad neurológica<sup>54</sup>.

Los estudios por neuroimagen funcional han documentado hipometabolismo orbitofrontal en sujetos que cursan un episodio depresivo en la EH<sup>55</sup>. Los aspectos reactivos y psicosociales también son importantes para la instauración del episodio depresivo. El hecho de tener que lidiar con una enfermedad que no tiene cura, progresiva y que genera extrañeza para la sociedad, carga en los cuidadores y deterioro funcional incapacitante pone en riesgo la estabilidad mental de cualquiera que la padezca.

El tratamiento de primera línea suelen ser los ISRS, aunque solo existen algunos reportes de caso sobre su eficacia<sup>56</sup>. Otro estudio con venlafaxina XR mostró que, tras administrarla a 26 sujetos con EH durante 4 semanas a una dosis promedio de 150 mg/día, se redujeron significativamente los síntomas depresivos<sup>57</sup>.

#### Manía e irritabilidad

La prevalencia de síndromes maniformes en la EH varía entre un 5 y un 10%<sup>54</sup>. Los pacientes pueden tener exaltación afectiva, irritabilidad, impulsividad, grandiosidad, incremento de la libido, disminución de la necesidad de sueño y, en casos graves, síntomas psicóticos. Es importante mencionar que la EH se acompaña típicamente de cambios de personalidad como desinhibición, inestabilidad afectiva, agresividad, puerilidad e irritabilidad<sup>58</sup>. Por esta razón, los síntomas maniformes no necesariamente deben interpretarse en contexto de un trastorno afectivo bipolar. Para el tratamiento se recomienda el uso de divalproato de sodio o carbamazepina<sup>59</sup>, ya que con el carbonato de litio se ha obtenido pobre respuesta y mayor

riesgo de toxicidad por deshidratación. El uso de antipsicóticos está en controversia, pero pueden ser de utilidad.

#### Síntomas obsesivos compulsivos

Un importante número de pacientes con EH sufren síntomas obsesivos compulsivos (SOC), sin cumplir necesariamente los criterios de trastorno obsesivo compulsivo según el DSM-V. Los síntomas pueden expresarse en fases preclínicas o de manera importante en las fases avanzadas de la enfermedad<sup>60</sup>. Inflexibilidad, perseveraciones y preocupaciones idiosincrásicas son frecuentes en la EH<sup>61</sup>. Las iteraciones verbales y las conductas repetitivas generalmente corresponden a disfunción ejecutiva, más que a compulsiones como tales.

Las enfermedades que afectan a los GB y, por lo tanto, alteran los circuitos frontosubcorticales (principalmente orbitofrontales) tienen mayor prevalencia de SOC<sup>62</sup>. Se han descrito casos en corea de Sydenham, infartos en el caudado, síndrome de Gilles de la Tourette y neuroacantosis, entre otras<sup>63</sup>.

Los ISRS y la clomipramina se mantienen como las terapias de elección para el SOC en EH, en combinación con terapia cognitivo conductual<sup>54</sup>.

#### Trastornos psicóticos

Los síntomas de esquizoides en la EH tienen una prevalencia del 3 al 6%<sup>64</sup>. Los principales factores de riesgo son el inicio temprano de la EH y los antecedentes familiares de psicosis<sup>59</sup>.

Los síntomas más frecuentes son: ideas delirantes paranoides mal estructuradas, agresividad, irritabilidad y mal control de impulsos. Las alucinaciones son relativamente infrecuentes y suponen solo el 2% de los casos. Otros síntomas que podrían ser interpretados como negativos son apatía y aplanamiento afectivo. De manera infrecuente, se han descrito casos de delirios erotomaniacos, delirio de parasitosis, síndromes de Cotard y alucinaciones auditivas<sup>54</sup>.

Algunos reportes de caso han mostrado la eficacia del tratamiento de la psicosis en la EH con risperidona<sup>65,66</sup>. Otros reportes han utilizado otros antipsicóticos atípicos, como aripiprazol y quetiapina, y han obtenido buenos resultados<sup>67,68</sup>.

#### Trastornos neurocognoscitivos

El deterioro cognoscitivo es una característica invariable de la EH que se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad. Incluso es probable que las alteraciones cognitivas aparezcan durante la fase prodrómica, décadas antes de los síntomas motores<sup>69</sup>. Como ya se ha mencionado, típicamente expresan un patrón subcortical, y el síndrome disejecutivo cognitivo y conductual es el aspecto más relevante<sup>54,59</sup>.

Hay poca evidencia para el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa en la demencia asociada a EH<sup>70,71</sup>.

### Discusión

El término trastornos del movimiento se aplica a un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades que cursan con

alteraciones en la voluntariedad del movimiento, ya sea por exceso o por defecto. Tanto la EP como la EH son condiciones paradigmáticas de estos trastornos.

Como se ha revisado, los GB están conformados por circuitos frontosubcorticales motores y no motores (figura 2). De estos, destacan los circuitos prefrontales dorsolaterales, orbitofrontales y frontomediales, los cuales están dedicados a regular funciones ejecutivas, conducta social y estados motivacionales<sup>72</sup>. Dado que estos circuitos son cerrados, cualquier daño en algún punto del recorrido puede alterar su funcionamiento y generar síntomas. En la EP, el deterioro progresivo de la sustancia negra y, por lo tanto, del funcionamiento dopaminérgico altera prácticamente todos los circuitos frontosubcorticales. Para la EH, el deterioro del caudado interrumpe la continuidad de los mismos circuitos, pero con expresiones clínicas diferentes. Como se ha visto, los GB tienen un papel fundamental en la regulación afectiva, cognitiva y conductual de manera que, ante daños estructurales o funcionales, es esperable encontrar altas prevalencias de síntomas depresivos, psicóticos y cognoscitivos, SOC y dificultades para el control de impulsos. Los síntomas afectivos en la EP tienen el agravante de que además los generan daños en los núcleos serotoninérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos del tallo cerebral<sup>21</sup>, que pueden objetivarse mediante resonancia magnética cerebral (hiperintensidades mesencefálicas), concentraciones disminuidas de metabolitos en el líquido cefalorraquídeo y por ultrasonografía (hipocogenecidad mesencefálica en los núcleos del rafe)<sup>73</sup>. Es por esto que el peso biológico en la fisiopatología de la depresión en la EP es relevante y se debe abordar con antidepresivos que eleven varios sistemas de neurotransmisores, como los duales o los tricíclicos. En el caso de la EH, la depresión parece estar más relacionada con el daño de circuitos límbicos (orbitofrontales y frontomediales) que por afección directa del sistema monoaminérgico<sup>55</sup>.

Tanto en la EP como en la EH, la disfunción de los circuitos prefrontales dorsolaterales explicarían el enlentecimiento psicomotor, las perseveraciones, el concretismo en el pensamiento, las dificultades para planear, organizar información, resolver problemas complejos, activar memorias remotas, la flexibilidad mental y la generación de programas motores<sup>74</sup>.

La alta prevalencia de apatía de autoactivación en la EH y la EP tiene un correlato neuroanatómico claro con daños en estructuras frontomediales como el cíngulo anterior<sup>75</sup> que revelan afección de los circuitos frontosubcorticales límbicos.

La disfunción de los circuitos prefrontales orbitofrontales sería la causa de los cambios de personalidad, más notorios en la EH que en la EP<sup>76</sup>. Esta disfunción también se puede manifestar con un espectro de síntomas que abarcan desde SOC hasta síntomas psicóticos<sup>32</sup>.

En la EP, el circuito orbitofrontal medial y del cíngulo anterior, ambos con conexiones con el estriado ventral, están involucrados en el TCI. La hipofunción dopaminérgica de estas estructuras es similar al documentado en sujetos con adicciones<sup>77</sup>, quienes buscan reactivar los circuitos del placer consumiendo estimulantes. En la EP se realizan conductas impulsivas que generan recompensa y placer. Se plantea que los TCI podrían ser formas de dependencia conductual no asociadas con el uso de sustancias psicoactivas, pero exacerbadas por el uso de agonistas dopaminérgicos.

## Conclusiones

El espectro de síntomas neuropsiquiátricos que se presentan en los trastornos del movimiento es amplio, y comprenderlo requiere conocimientos sólidos en áreas interdisciplinarias como neurología, neuropsicología y psiquiatría.

Tanto la EP como la EH deben abordarse como entidades neuropsiquiátricas en las cuales la integración de síntomas motores y no motores se han de entender bajo la luz de la neuroanatomía funcional de los GB y como expresiones semiológicas de daños en los circuitos frontosubcorticales. Aunque ambas entidades comparten disfunción de ese sistema, las diferencias en la localización del daño anatómico y las particularidades genéticas, biológicas, psicológicas y psicosociales favorecen diversas expresiones clínicas en cada sujeto.

## Conflicto de intereses

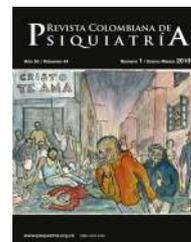
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gunaydin LA, Kreitzer AC. Cortico-basal ganglia circuit function in psychiatric disease. *Ann Rev Physiol*. 2016;78:327-50.
2. Kopell BH, Greenberg B, Rezaei AR. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:51-67.
3. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus*. 2015;38:E2.
4. Purves D. *Neuroscience*. 5.a ed. Boston: Sinauer; 2012.
5. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:12-21.
6. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward: The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:412-38.
7. Armstrong EL, editor. *Neuropsychology of movement disorders and motor neuron disease*. New York: Springer; 2010.
8. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Delgado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol*. 2003;37:758-65.
9. Toribio-Díaz ME. Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Rev Neurol*. 2015;61:14-24.
10. Barrera M. Aspecto neuropsicológicos de los trastornos del movimiento. *Rev Psicol Uni Antioquia*. 2009;1.
11. Ostrosky-Solís F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2000;30:788-96.
12. Djamshidian A, O'Sullivan SS, Lawrence AD, Foltynie T, Aviles-Olmos I, Magdalinou N, et al. Perceptual decision-making in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2014;28:1149-54.
13. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60:387-92.
14. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease

- dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database System Rev.* 2012;3:CD006504.
15. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn P, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2509-18.
  16. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:708-12.
  17. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:934-9.
  18. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:135-43.
  19. Reijnders JS, Ehrst U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:183-9, quiz, 313.
  20. Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:576-81.
  21. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrst U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol.* 2011;8:35-47.
  22. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1990;28:57-64.
  23. Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2010;10:49.
  24. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:996-1002.
  25. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009;72:886-92.
  26. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:448-55.
  27. Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. *Med Hypotheses.* 2010;75:544-6.
  28. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2010;9:573-80.
  29. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry.* 2000;47:332-7.
  30. Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord.* 1991;6:293-303.
  31. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22:1061-8.
  32. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:81-95.
  33. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Levi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1219-24.
  34. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, Perez J, Ribosa-Nogue R, Marin J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord.* 2016;31:45-52.
  35. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67:996-1001.
  36. Santhouse AM, Howard RJ, Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain.* 2000;123:2055-64.
  37. Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, Stebbins GT, Ling ZD, Nora MV, et al. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology.* 1998;50:515-7.
  38. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard FR, Remick R, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology.* 1990;40:832-4.
  39. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:689-95.
  40. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:533-40.
  41. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
  42. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord.* 2012;18 Suppl 1:S80-4.
  43. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67:1254-7.
  44. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Rel Disord.* 2009;15 Suppl 4:S111-5.
  45. Weiss HD, Marsh L. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2012;2:267-74.
  46. Jimenez-Jimenez FJ, Sayed Y, Garcia-Soldevilla MA, Barcenilla B. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson disease. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1178-9.
  47. Ferrara JM, Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectrums.* 2008;13:690-8.
  48. Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008;65:1604-11.
  49. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005;62:1377-81.
  50. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:75-80.
  51. Fernandez HH, Durso R. Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:597-8.

52. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Rel Disord*. 2005;11:381-6.
53. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1283-7.
54. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dial Clin Neurosci*. 2007;9:191-7.
55. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, Brandt J, Dannals RF, Folstein SE. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology*. 1992;42:1791-7.
56. Epping EA, Paulsen JS. Depression in the early stages of Huntington disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2011;1:407-14.
57. Holl AK, Wilkinson L, Painold A, Holl EM, Bonelli RM. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatment with venlafaxine XR. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:46-50.
58. Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:241-6.
59. Jauhar S. Psychiatric and behavioural manifestations of Huntington's disease. *Adv Psychiatr Treat*. 2010;16:168-75.
60. Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158:799-801.
61. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14:219-26.
62. Molano-Eslava JC, Irargorri-Cucalon A, Ucros-Rodriguez G, Bonilla-Jacome C, Tovar-Perdomo S, Herin DV, et al. Obsessive-compulsive disorder symptoms in Huntington's disease: a case report. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2008;37:644-54.
63. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol Psychiatry*. 1992;31:263-70.
64. Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry*. 2001;16:439-45.
65. Ding J, Gadit AM. Psychosis with Huntington's disease: role of antipsychotic medications. *BMJ case reports*. 2014.
66. Erdemoglu AK, Boratav C. Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur J Neurol*. 2002;9:182-3.
67. Lin WC, Chou YH. Aripiprazole effects on psychosis and chorea in a patient with Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1207-8.
68. Alpay M, Koroshetz WJ. Quetiapine in the treatment of behavioral disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics*. 2006;47:70-2.
69. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:474-83.
70. Cubo E, Shannon KM, Tracy D, Jaglin JA, Bernard BA, Wu J, et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. *Neurology*. 2006;67:1268-71.
71. Vattakatchery JJ, Kurien R. Acetylcholinesterase inhibitors in cognitive impairment in Huntington's disease: A brief review. *World J Psychiatry*. 2013;3:62-4.
72. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002;53:647-54.
73. Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol*. 1999;246:1186-93.
74. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:379-87.
75. Kostic VS, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J Neurol Sci*. 2011;310:61-3.
76. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993;50:873-80.
77. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:217-38.



## Artículo de revisión

# Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad



Juliana Galindo<sup>a</sup>, Juan Felipe Mier<sup>b</sup>, Carlos Alberto Miranda<sup>a,c</sup> y Juan Carlos Rivas<sup>a,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Departamento de Psiquiatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>d</sup> Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 16 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Sífilis

Neurosífilis

Síntomas

Pruebas de laboratorio

Tratamiento

### R E S U M E N

La neurosífilis es una presentación clínica de la sífilis y puede suceder en estadios tempranos o tardíos de la infección. Aunque el tratamiento específico para todas las formas clínicas de la sífilis existe desde hace mucho tiempo, los estadios avanzados de la enfermedad aún son prevalentes, con las secuelas neurológicas irreversibles que ocasionan. Este artículo revisa la evidencia actual, los métodos diagnósticos y el tratamiento específico para la sífilis terciaria

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Neurosyphilis: an Age-old Problem that is Still Relevant Today

#### A B S T R A C T

Neurosyphilis is the clinical manifestation of syphilis that can arise during either the early or late stages of infection. Even though dedicated treatment for all clinical forms of syphilis has been available for many years, the advanced stages of the disease are still prevalent, with irreversible sequelae. This article reviews the current evidence, diagnostic methods and specific treatment for tertiary syphilis

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Syphilis

Neurosyphilis

Symptoms

Laboratory tests

Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcrn12@gmail.com](mailto:jcrn12@gmail.com) (J.C. Rivas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.002>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La sífilis es una infección ocasionada por la espiroqueta *Treponema pallidum* y su principal forma de transmisión es la sexual. Hoy, pese a que existe un tratamiento eficaz, económico y de fácil acceso, continúa siendo un problema de salud pública mundial debido a las altas tasas de infección que se registran año a año<sup>1-3</sup>.

Colombia tiene regiones en donde la sífilis es endémica y esto se ve reflejado, por ejemplo, en la alta incidencia de sífilis en el embarazo, con reportes en 2013 de 2,43 casos de sífilis congénita cada 1.000 nacidos vivos<sup>4</sup>. Como en Colombia la neurosífilis no es un diagnóstico de notificación obligatoria, no se tienen datos estadísticos sobre esta en el país.

En cuanto a la neurosífilis, diferentes estudios retrospectivos han aportado datos de su magnitud entre diferentes grupos demográficos de pacientes. En Los Ángeles, California, entre 2001 y 2004 se encontró que la tasa de neurosífilis entre los pacientes con sífilis temprana era del 2,1% de los infectados por el VIH y el 0,6% de los que no<sup>5</sup>, y en Países Bajos se mostró que, entre 1999 y 2010, la incidencia anual de neurosífilis fue de 0,7/100.000 varones y 0,2/100.000 mujeres, con medianas de edad de 47 y 54 años respectivamente<sup>6</sup>.

La neurosífilis se describía en la era preantibiótica como una entidad clínica común, que afectaba a un 25-35% de los pacientes con sífilis<sup>7</sup>. No obstante y a pesar de una importante disminución de casos tras la aparición de la penicilina, en el mundo se observó un aumento en la ocurrencia y la presentación de la neurosífilis a partir de las décadas de los ochenta y los noventa, en asociación con infección por el VIH y bajo recuento de linfocitos T CD4+<sup>8,9</sup>.

## Patogenia de la neuroinfección

Algunos trabajos documentan cepas específicas de *T. pallidum* que se asocian de manera más clara con la aparición de neurosífilis<sup>10</sup>.

Se describe que la neuroinfección por *T. pallidum* se inicia tras la invasión del líquido cefalorraquídeo (LCR) por este, lo cual puede ocurrir en estadios tempranos de la infección y posiblemente horas después de la infección inicial; se ha identificado la espiroqueta por métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hasta en un 25% de las muestras de LCR de grupos de pacientes con sífilis temprana. Algunos autores sostienen que la invasión del sistema nervioso central (SNC) ocurre casi de manera universal a todos los infectados por *T. pallidum*<sup>11</sup>, por lo que no se debería considerarlo una manifestación exclusiva de la sífilis tardía.

A pesar de que se han descrito anomalías comunes en el estudio citoquímico y serológico del LCR de pacientes con neurosífilis, tales como pleocitosis, concentración elevada de proteínas o el *Veneral Disease Research Laboratory test* (VDRL) reactivo, no existe una combinación precisa de hallazgos que la indiquen de manera determinante<sup>10-13</sup>.

Llama la atención que, pese a la alta frecuencia de invasión del SNC por *T. pallidum*, hasta un 25% de los pacientes sufre una neurosífilis persistente y apenas clínicamente reconocible, llamada neurosífilis asintomática, mientras que en el

resto la neuroinfección parece controlada. Los resultados de estudios en primates no humanos muestran, en relación con la neuroinfección controlada, el incremento del número de linfocitos T CD4+ y de interferón gamma producido por estos en el LCR durante el periodo de eliminación bacteriana, es decir, evidencia de respuesta inmunitaria tipo 1<sup>11,13</sup>. La figura 1 esquematiza el curso clínico de la enfermedad.

## Manifestaciones clínicas

La neurosífilis se puede clasificar entre formas tempranas (sífilis asintomática, meningitis sintomática, sífilis ocular, otosífilis y sífilis meningovascular) y tardías (paremia generalizada y tabes dorsal). Las formas tempranas de la neurosífilis ocurren los primeros meses y años después de la primera infección y afectan a las meninges y los vasos sanguíneos; no obstante, con el transcurrir de los años también se afectan el cerebro y el parénquima de la médula espinal<sup>11</sup>.

En la era previa al uso de la penicilina, aproximadamente el 20% de las personas con neurosífilis asintomática sufrían alguna de las formas sintomáticas de la enfermedad. Tras el descubrimiento de la penicilina y actualmente, las formas tempranas de la neurosífilis son más comunes que las tardías<sup>14</sup>.

### Neurosífilis temprana

#### Neurosífilis asintomática

Estos pacientes se presentan sin signos o síntomas de enfermedad del SNC, pero puede haber hallazgos propios periféricos de la infección por *T. pallidum*.

El diagnóstico se hace con base en el estudio del LCR, en el que se puede encontrar pleocitosis con un recuento de linfocitos < 100/ $\mu$ l, concentración de proteínas elevadas pero < 100 mg/dl, un VDRL reactivo o una combinación de estos.

No obstante y a pesar de lo anterior, en los pacientes con sospecha de neurosífilis asintomática no infectados por el VIH, los recuentos de linfocitos en LCR > 5/ $\mu$ l o una concentración de proteínas > 45 mg/dl es congruente y muy indicativo del diagnóstico.

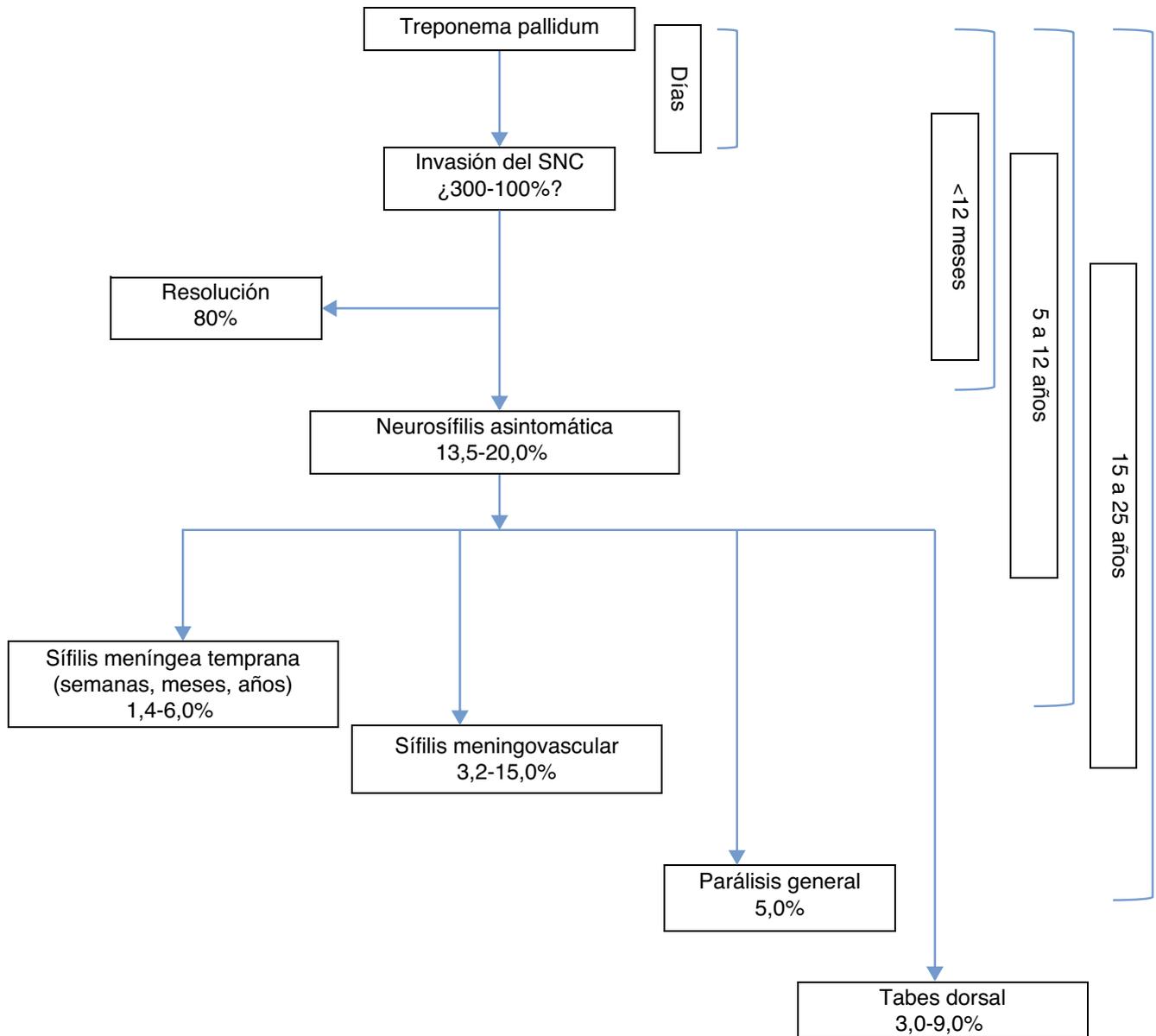
La infección por el VIH *per se* puede hacer difícil la interpretación del análisis citoquímico del LCR con VDRL no reactivo, por los cambios propios en la bioquímica y la citología del LCR que genera la infección por el virus.

Los pacientes con neurosífilis asintomática, independientemente de la combinación de los hallazgos previamente mencionados, deben ser tratados con el esquema una neurosífilis para evitar la progresión a sintomática.

#### Meningitis sintomática

Es más frecuente en el primer año de infección por la espiroqueta, pero puede ocurrir después. De manera similar a la neurosífilis asintomática, puede haber hallazgos propios de la infección sistémica.

Los síntomas más frecuentemente referidos son cefalea, confusión, náuseas, vómitos y rigidez de nuca. Asimismo se puede afectar la agudeza visual debido a uveítis, vitritis, retinitis o neuropatía óptica, y neuropatías craneales facial y vestibulococlear.



**Figura 1 – La neurosífilis se puede clasificar en formas tempranas y tardías. Las formas tempranas involucran el líquido cefalorraquídeo, las meninges y la vasculatura. Las formas tardías involucran el parénquima de la médula y el encéfalo. Modificado de Ghanem<sup>12</sup>.**

También se puede encontrar síntomas y signos correspondientes a hidrocefalia y arteritis de pequeños, medianos y grandes vasos en el encéfalo y la médula espinal, secundarias al fenómeno inflamatorio meníngeo. Asimismo la inflamación meníngea local podría ocasionar una leptomeningitis difusa o gomas sifilíticas en las meninges, que generan efecto de masa. Y todo lo anterior puede generar convulsiones.

En la médula espinal, además, puede observarse meningo mielitis o paquimeningitis hiperplásica con polirradiculopatía. Los síntomas incluyen dolor en la espalda, pérdida de sensibilidad, incontinencia, debilidad de las extremidades inferiores o atrofia muscular.

El estudio citoquímico del LCR se ve más afectado en esta presentación que en la forma asintomática de neuroinfección,

con recuentos de linfocitos entre 200 y 400/ $\mu$ l, concentración de proteínas entre 100 y 200 mg/dl y VDRL casi siempre reactivo.

#### *Sífilis meningovascular*

Puede afectar a cualquier vaso subaracnoideo y resultar en trombosis, isquemia o infartos cerebrales. Puede presentarse desde el primer mes hasta 7 años después de la primera infección. Debe ser un diagnóstico diferencial en el escenario de cualquier infarto cerebral en un paciente joven.

Diferentes expertos coinciden en que esta forma clínica de la enfermedad se caracteriza por pródomos como cefalea, mareo y cambios de personalidad en las semanas o días previos a la isquemia o el infarto cerebral.

El estudio citoquímico del LCR se ve menos afectado en esta presentación que en otras formas de neuroinfección por *T. pallidum*, con menores recuentos de linfocitos y concentración de proteínas; el VDRL suele ser reactivo, aunque no siempre.

### Neurosífilis tardía

En la época previa a la penicilina, era común encontrar demencia sifilítica, más frecuente entre los 35 y los 50 años de edad, y se observaba de 5 a 25 años tras la sífilis primaria.

Se considera que las manifestaciones clínicas de la neurosífilis pueden reproducir las manifestaciones de cualquier enfermedad psiquiátrica; en etapas tempranas se identifican pérdidas de la memoria y cambios en el comportamiento, y con el tiempo se puede desarrollar manía, depresión o psicosis. Luego, la mayoría de los pacientes simplemente sufren empeoramiento de los déficit de memoria y alteraciones del juicio que progresan a demencia franca<sup>15,16</sup>.

En etapas terminales puede haber negativismo, incontinencia y mayor riesgo de síndromes convulsivos; en el examen físico son frecuentes las anomalías pupilares. Además puede haber hipotonía facial, temblores de intención de la cara, la lengua y las manos, y anormalidades en los reflejos osteotendinosos<sup>15,16</sup>.

Inicialmente en el curso de la enfermedad, aparte de las alteraciones de la cognición, como se ha escrito, el resto del examen neurológico puede ser normal. Los casos de demencia sifilítica reportados en la era moderna se caracterizan por el deterioro cognitivo rápidamente progresivo con o sin rasgos psiquiátricos<sup>15</sup>.

Se considera formas terciarias de la neurosífilis la paresia generalizada y el tabes dorsal.

### Paresia generalizada

Es una demencia progresiva que aparece generalmente a los 10-25 años de la infección inicial, pero puede ocurrir tan pronto como 2 años después de esta.

En 1897 Kraft-Ebbing demostró la asociación entre la sífilis y la paresia general, y en 1945 se hizo este diagnóstico a un 5-10% de todos los ingresos de un conjunto de hospitales psiquiátricos<sup>15</sup>.

En estadios tempranos, esta forma de enfermedad se asocia con olvidos y cambios de la personalidad, que progresan a alteraciones mnésicas, alteraciones del juicio y demencia grave.

Algunos pacientes cursan con síntomas mentales como depresión, manía o psicosis<sup>16</sup>. Se puede encontrar anomalías como disartria, hipotonía facial y en extremidades, temblor intencional en la cara, la lengua, las manos y las pupilas de Argyll-Robertson<sup>15</sup>.

En el estudio del LCR se evidencia un alto recuento de linfocitos (25-75/ $\mu$ l), la concentración de proteínas está en 50-100 mg/dl y el VDRL en el LCR es reactivo en todos los pacientes.

### Tabes dorsal

Es una manifestación tardía que consiste en alteración y deterioro de los cordones posteriores y las raíces dorsales de la médula espinal. El periodo latente entre la infección y la

presentación de los síntomas puede estar alrededor de los 20 años, pero se ha visto en ocasiones con presentación a los 3 años de la infección temprana.

Los síntomas más frecuentes son ataxia sensorial y dolores lancinantes que progresan a episodios de dolor súbitos, breves e intensos que afectan a las extremidades, la espalda y la cara y pueden durar minutos o incluso días<sup>17</sup>.

Menos común es la aparición de parestesias, dolores abdominales epigástricos intensos, náuseas y vómitos. También se puede evidenciar disfunción vesical, con retención urinaria e incontinencia en estadios tempranos. Las alteraciones pupilares son el síntoma más común en los pacientes con tabes dorsal, y se puede encontrar pupilas de Argyll-Robertson en un 31-50% de los casos<sup>16</sup>. Otros signos encontrados son ausencia de reflejos en las extremidades inferiores, alteraciones en la sensación de vibración y posición y, con menos frecuencia, alteraciones del tacto, sensación dolorosa, ataxia sensorial y atrofia óptica.

El examen del LCR puede ser normal o presentar una ligera pleocitosis linfocitaria y aumento de proteínas (45-75 mg/dl). En un 25% de los casos, el VDRL es no reactivo.

Zheng et al.<sup>16</sup> reportaron una serie retrospectiva de 116 pacientes con demencia sifilítica. Todos tenían pruebas treponémicas y no treponémicas reactivas en suero, el 48% tenía linfocitos en el LCR (el punto de corte no se definió), y el 86% tenía pruebas no treponémicas reactivas en LCR. Las edades oscilaban entre los 30 y los 76 años. Los hallazgos más comunes fueron demencia, cambios de personalidad, comportamiento anormal y problemas emocionales. El 39% de los pacientes tenían delirios y el 16%, convulsiones. Es de destacar que la neurosífilis no se sospechó inicialmente en el 36% de los pacientes, con un retraso diagnóstico entre 1 y 24 meses<sup>16</sup>.

En un grupo de 12 pacientes diagnosticados de neurosífilis en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle (Cali, Colombia), en el periodo entre 1994 y 2016, se encontró que un 84% de los casos correspondieron a varones y el promedio de edad del grupo era 54 años, pero el de los varones era 46,7 años. El 50% había alcanzado al menos la educación media y el 67% no tenía diagnóstico de otro trastorno mental.

---

## Diagnóstico

Para la mayoría de los pacientes, el diagnóstico presuntivo de sífilis se realiza mediante pruebas serológicas de muestras de sangre, ya que las herramientas necesarias para detectar directamente *T. pallidum* no siempre están disponibles en la mayoría de los escenarios.

Existen dos tipos de pruebas serológicas para el diagnóstico presuntivo de sífilis: las pruebas no treponémicas y las treponémicas. En la práctica clínica, el uso de ambas es necesario, dado el alto número de falsos positivos que una prueba serológica única puede significar.

Las pruebas no treponémicas incluyen la prueba rápida de reagina plasmática (RPR), el VDRL y el rojo de toluidina sin calefacción en prueba de suero (TRUST). Estos estudios miden los anticuerpos IgG e IgM del antígeno cardiolipina-lectina-colesterol. Los resultados se expresan en general como un título, y con títulos más altos se refleja una mayor actividad de la enfermedad.

**Tabla 1 – Resultado e interpretación de las pruebas serológicas para sífilis**

Resultado	Interpretación
No treponémica (-) Treponémica (-)	Se puede excluir la infección a excepción de la infección reciente. Si hay sospecha, repetir las pruebas de 15-21 días
No treponémica (+) Treponémica (+)	Es una infección por sífilis. Si se confirma que se había diagnosticado y tratado correctamente, puede corresponder a cicatriz serológica, por lo que se debe hacer seguimiento cuantitativo con VDRL
No treponémica (-) Treponémica (+)	Reacción treponémica específica (99,5-100%). Refleja la persistencia normal de anticuerpos contra el treponema, y no infección activa
No treponémica (+) Treponémica (-)	Reacción cardiolipínica no muy específica que puede deberse a otras condiciones como la gestación; generalmente se trata de un falso positivo. Se confirma con el uso de otras pruebas treponémicas

Factores y condiciones, como el embarazo, la edad avanzada, las enfermedades autoinmunitarias o el uso de drogas inyectables, pueden dar lugar a falsos positivos en el resultado de pruebas no treponémicas.

Las pruebas treponémicas son la *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-ABS) y la *Treponema pallidum particle agglutination* (TPPA), así como una variedad de enzimoanálisis automatizados (EIA) e inmunoanálisis quimioluminiscentes (CIA).

Un enfoque general sobre el uso y la interpretación de pruebas no treponémicas y treponémicas para sífilis se muestra en la [tabla 1](#).

Cuando las pruebas treponémicas y no treponémicas son reactivas, la confirmación de neurosífilis temprana se facilita. Sin embargo, las pruebas no treponémicas pueden ser no reactivas en el tabes dorsal, por lo que en estas formas tardías de neurosífilis se debe realizar pruebas serológicas treponémicas. Estos tests confirman que el paciente tuvo sífilis alguna vez y que está en riesgo de neurosífilis. Los pacientes con pruebas treponémicas no reactivas no ameritan evaluación para neuroinfección por *T. Pallidum* a menos que tengan síntomas neurológicos que apunten al diagnóstico.

Se debe considerar<sup>18,19</sup> la realización de una punción lumbar en:

- Pacientes con historia desconocida o conocida de sífilis y síntomas neurológicos y oculares que podrían ser causados por sífilis.
- Pacientes con infección por el VIH y sífilis en cualquier estadio, aun en ausencia de síntomas neurológicos u oculares.
- Evidencia de sífilis terciaria activa que afecta a otras partes del cuerpo.
- Fracaso de determinado tratamiento según el control con pruebas no treponémicas, en cualquier estadio de la infección.

- Pacientes con prueba treponémica positiva y signos o síntomas de alteraciones neurológicas, incluidos los síntomas mentales.

El diagnóstico de neurosífilis comúnmente se confirma con un VDRL reactivo en LCR<sup>18</sup>, pero un resultado no reactivo no descarta el diagnóstico y puede presentarse como un falso negativo en el 70% de los pacientes con neurosífilis<sup>19</sup>.

En pacientes con sospecha de neurosífilis sin infección por el VIH y con VDRL en LCR no reactivo, un recuento de linfocitos > 5/μl o una concentración de proteínas > 45 mg/dl son diagnósticos de neuroinfección.

Como se describió anteriormente, si el paciente tiene coinfección por el VIH, es difícil establecer o negar el diagnóstico de neurosífilis aun si el VDRL en LCR es no reactivo y hay una pleocitosis moderada, por los cambios que la infección por el VIH genera en el LCR.

## Imagenología

A pesar de que hasta 2 tercios de los pacientes con neurosífilis tienen reportes normales en la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la angiografía<sup>20</sup>, la neurosífilis puede tener una amplia variedad de presentaciones en los diferentes tipos de ayudas imagenológicas cerebrales<sup>21-23</sup>.

Los cambios imagenológicos que tienen que ver con la neurosífilis son particularmente variables, pero por su mayor frecuencia destacan la atrofia encefálica leve-moderada, los infartos cerebrales típicamente lacunares o en el territorio de la arteria cerebral media, las lesiones inespecíficas en la sustancia blanca y la prominencia periventricular de esta, la hidrocefalia, las gomas cerebrales, la esclerosis mesial-temporal, el realce leptomeníngeo, los granulomas leptomeníngeos, la periostitis orbitaria gomatosas y la periostitis que afecta a la cápsula óptica<sup>20-23</sup>.

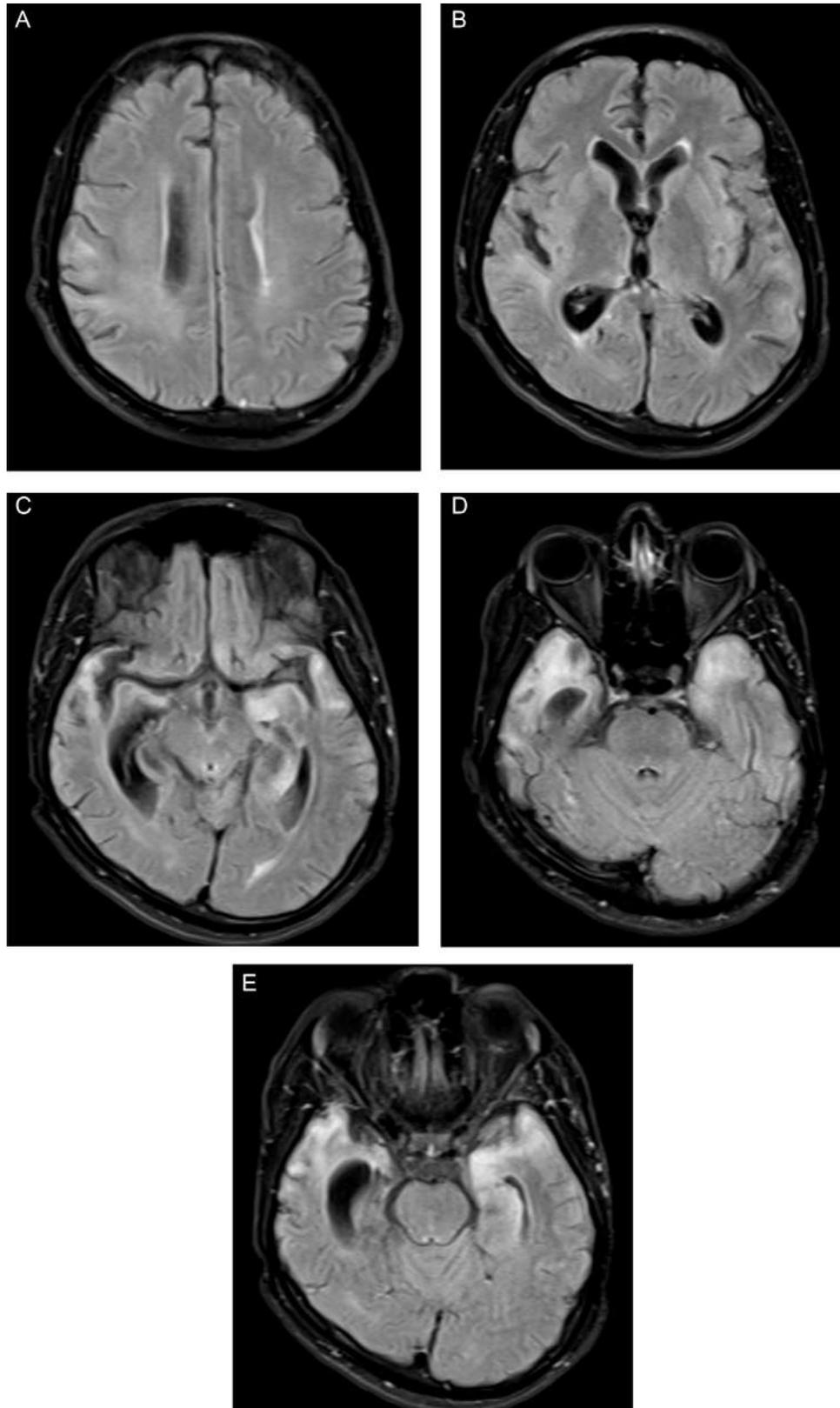
No obstante, algunos autores han planteado la posibilidad de que muchos de los hallazgos anteriormente mencionados pueden deberse a posibles coinfecciones, como se puede observar en pacientes con infección por el VIH, y siempre se debe tener en cuenta que existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales una vez se encuentran lesiones de cualquier tipo en las imágenes cerebrales de ciertos grupos de pacientes<sup>22</sup>.

Asimismo, en pacientes sin infección por el VIH pueden darse diagnósticos como encefalitis por el virus del herpes simple, esclerosis mesial temporal, leucoaraiosis, hidrocefalia de presión normal y glioblastoma multiforme<sup>21</sup>.

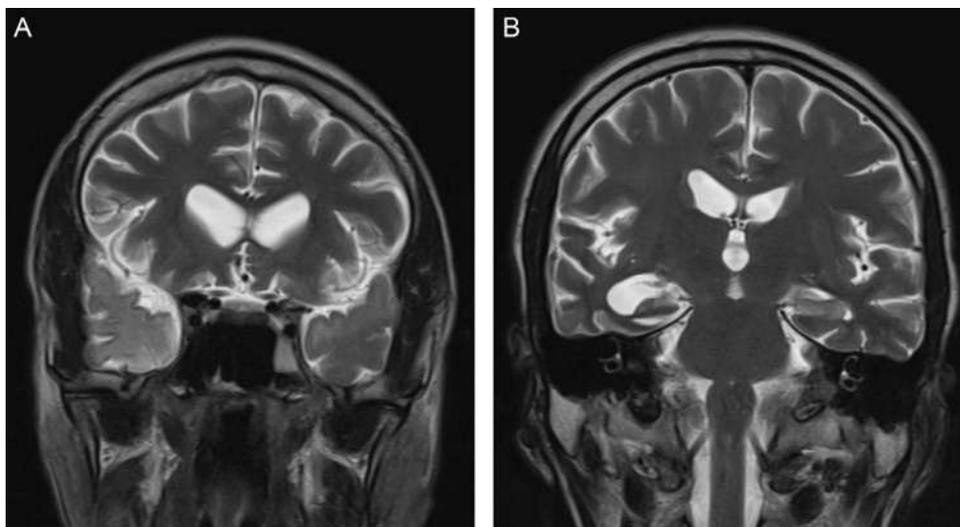
En las [figuras 2-3](#) se presentan imágenes correspondientes a casos tratados en el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle en los cuales se llegó al diagnóstico de neurosífilis.

## Tratamiento

Los pacientes con neurosífilis deben recibir terapia antitreponémica endovenosa. Se ha demostrado que la administración intramuscular de diferentes tipos de penicilina no logra por sí sola concentraciones treponemicidas en el LCR<sup>24</sup>. Además, se han publicado reportes de casos en los que en ciertos grupos



**Figura 2** – Imágenes axiales de resonancia magnética en secuencias FLAIR a diferentes niveles del encéfalo. A y B: se observan áreas de hiperintensidad de señal en la sustancia blanca de la corona radiada y a nivel subcortical, de predominio en el hemisferio cerebral derecho, así como prominencia del sistema ventricular por pérdida de volumen del parénquima. C-E: extensa afectación de los lóbulos temporales, que son hiperintensos y atróficos, más evidentemente en el lado derecho, y generan dilatación compensatoria del cuerno temporal del ventrículo lateral (imágenes aportadas por Ana Lorena Abello, del Hospital Universitario del Valle Evaristo García ESE).



**Figura 3 – Imágenes coronales de resonancia magnética en secuencias T2, que muestran la especial afección de los lóbulos temporales. A: hiperintensidad de señal anormal en el polo temporal derecho (flechas azules). B: dilatación del cuerno temporal derecho y afección de la región mesial temporal izquierda, que es anormalmente hiperintensa (flecha negra) (imágenes aportadas por Ana Lorena Abello, del Hospital Universitario del Valle Evaristo García ESE).**

de pacientes tratados con penicilina intramuscular de manera adecuada se ha diagnosticado neurosífilis después<sup>25</sup>.

También deben recibir terapia antitreponémica endovenosa los pacientes con alta sospecha diagnóstica de infección del SNC por *T. pallidum* (p. ej., pacientes con cuadro y síntomas compatibles con la enfermedad, con una prueba serológica en suero positiva para sífilis y en cuya citoquímica de LCR se evidencie pleocitosis), incluso si las pruebas no treponémicas realizadas en LCR son negativas, teniendo en cuenta el alto porcentaje de falsos negativos que se obtienen de estas en pacientes con neurosífilis.

En pacientes con alergias documentadas a la penicilina o a betalactámicos, debe asegurarse la desensibilización a estos fármacos, de modo que puedan recibir el tratamiento con penicilina G endovenosa convencional o tratamiento endovenoso con ceftriaxona (a dosis de 2 g/día de 10 a 14 días), en vez de esquemas alternativos de los que no se ha comprobado utilidad en el tratamiento de la neurosífilis<sup>18</sup>.

Según la guía para el tratamiento de la neurosífilis de los Centers of Disease Control and Prevention (CDC), los regímenes de tratamiento indicados para esta (pese a que no hay evidencia de ensayos clínicos controlados que lo respalde) son:

- Como primera línea, la administración intravenosa de penicilina G cristalina acuosa en dosis de  $18-24 \times 10^6$  U/día, administradas a  $3-4 \times 10^6$  U cada 4 h, o la administración de  $24 \times 10^6$  U/día en infusión continua durante 10-14 días.
- la administración intramuscular de penicilina G procaínica en dosis de  $2,4 \times 10^6$  U/día, más probenecid oral 500 mg 4 veces al día, ambas durante 10-14 días.

Ante la alergia a la penicilina, otras alternativas incluyen la administración endovenosa o intramuscular de ceftriaxona 2 g/día y doxiciclina oral a dosis altas (200 mg 2 veces/día durante 21-28 días). La [tabla 2](#) muestra un resumen.

**Tabla 2 – Líneas de tratamiento farmacológico para la neurosífilis**

Fármaco	Dosis y posología
Penicilina G cristalina acuosa	Dosis: $18-24 \times 10^6$ U/día Administrar: $3-4 \times 10^6$ U cada 4 h i.v. o $24 \times 10^6$ U/día en infusión continua durante 10-14 días
Penicilina G procaínica Probenecid	Dosis: $2,4 \times 10^6$ U/día 2 g/día Administrar: $2,4 \times 10^6$ U/día en una sola aplicación i.m. y probenecid oral 500 mg 4 veces/día durante 10-14 días
Ceftriaxona	Dosis: 2 g/día Administrar: 2 g/día, i.v. o i.m., durante 10-14 días
Doxiciclina	Dosis: 400 mg/día Administrar: 200 mg/12 h durante 21-28 días

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

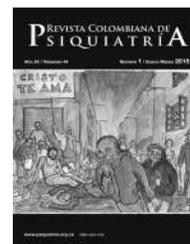
### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis. A systematic review. JAMA. 2014;312:1905-17.
2. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta: Department of Health and Human Services; October 2016.

4. SIVIGILA. Vigilancia Rutinaria; 2013. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/vigilancia-rutinaria.aspx>.
5. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2008;35. Disponible en: [http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2008/05000/A\\_Consequence\\_of\\_the\\_Syphilis\\_Epidemic\\_Among\\_Men.2.aspx](http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2008/05000/A_Consequence_of_the_Syphilis_Epidemic_Among_Men.2.aspx).
6. Ouwens IMD, Koedijk FDH, Fiolet ATL, van Veen MG, van den Wijngaard KC, Verhoeven WM, et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26:186-92.
7. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*. New York: Oxford University Press; 1946.
8. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, Bayne L, Simon RP, Bolan G. Neurosyphilis during the AIDS Epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis*. 1998;177:931-40.
9. Cheng Y-J, Tsai H-C, Ye S-Y, Sy C, Wu K, Chen J, et al. Elevated cerebrospinal fluid nitrite level in human immunodeficiency virus-infected patients with neurosyphilis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;47:512-7.
10. Marra CM, Sahi SK, Tantaló LC, Godornes C, Reid R, Behets F, et al. Enhanced molecular typing of treponema pallidum: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis*. 2010;202:1380-8.
11. Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:e157-68.
12. Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*. 2010;37:283-7.
13. Marra CM, Castro CD, Küller L, Dukes A, Centurion-Lara A, Morton W, et al. Mechanisms of clearance of *Treponema pallidum* from the CSF in a nonhuman primate model. *Neurology*. 1998;51:957-61.
14. Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA-M. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol*. 2004;52:29-35.
15. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics*. 2016;42:453-60.
16. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, Liu ZM, Ziao Z, Xing Y, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:300-7.
17. Gatchel J, Legesse B, Tayeb S, Murray E, Price B. Neurosyphilis in psychiatric practice: a case-based discussion of clinical evaluation and diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;37:459-63.
18. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-3):1-137.
19. Liboia A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis*. 2007;34:141-4.
20. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. Central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2008;28:2033-58.
21. Fadil H, Gonzalez-Toledo E, Kelley BJ, Kelley RE. Neuroimaging findings in neurosyphilis. *J Neuroimaging*. 2006;16:286-9.
22. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:703-11.
23. Jeong YM, Hwang HY, Kim HS. MRI of neurosyphilis presenting as mesiotemporal abnormalities: a case report. *Korean J Radiol*. 2009;10:310-2.
24. Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, Vejjajiva S, Vejjajiva A. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. *Br J Vener Dis*. 1980;56:363-7.
25. Walter T, Lebouche B, Mialhes P, Cotte L, Roure C, Schlienger I, et al. Symptomatic relapse of neurologic syphilis after benzathine penicillin G therapy for primary or secondary syphilis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43:787-90.



## Instrucciones para los autores

### OBJETIVOS

La *Revista Colombiana de Psiquiatría* (RCP) es una publicación oficial de la Asociación Colombiana de Psiquiatría, de carácter trimestral (marzo, junio, septiembre y diciembre) y su finalidad es difundir los distintos modelos de conocimiento que actualmente configuran el cuerpo teórico y práctico de nuestra especialidad. En ésta pueden participar psiquiatras, residentes de psiquiatría, médicos no psiquiatras, psicólogos, filósofos y otros profesionales de la salud o interesados en esta área. Publica, en español o en inglés, trabajos originales, artículos de revisión o de actualización, reportes de caso de todas las áreas de la psiquiatría y la salud mental, artículos de epistemología, filosofía de la mente y bioética y artículos sobre metodología de investigación y lectura crítica.

### CONTENIDO Y FORMA DE PRESENTACIÓN

**Idioma.** Se publicarán artículos en español o en inglés.

**Editorial.** El editorial es un comentario crítico, hecho con profundidad y preparado por el director, los editores asociados o personas con gran experiencia del tema tratado.

**Presentación del número.** La presentación del número es un comentario escrito por el(los) editor(es) asociado(s) o editores invitados para que presenten los temas principales tratados en el número.

**Artículos originales.** Los artículos originales presentan resultados inéditos de investigación cuantitativa o cualitativa; contienen toda la información relevante para que el lector que lo desee pueda repetir el trabajo, así como evaluar sus resultados y conclusiones. Estos artículos deben tener resumen en español e inglés cada uno hasta de 1.500 caracteres, introducción, materiales y métodos (cuando sea pertinente se informará tipo de diseño, lugar dónde se realizó, participantes, desenlaces principales e intervención), resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos (si se requiere) y referencias. Extensión máxima: 7.500 palabras. Los artículos pueden contener hasta 5.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 6. En este tipo de artículos es fundamental aclarar cuáles fueron las consideraciones éticas y si el estudio y el consentimiento informado (cuando sea necesario)

fueron presentados y aprobados por el Comité de Ética de la Institución.

**Artículos de revisión.** Los artículos de revisión son enviados a la RCP o solicitados por el director o los editores asociados a especialistas del área y tratan a fondo un determinado tema, esto es, con amplia bibliografía, análisis y comentarios acerca de trabajos de otros autores.

Estos artículos deben tener un resumen en español e inglés cada uno hasta de 1.500 caracteres, planteamiento del problema o introducción, desarrollo del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 6.000 palabras. Los artículos pueden contener hasta 4.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 5.

**Artículos de actualización.** El artículo de actualización está destinado a poner al día la información sobre temas relevantes en psiquiatría y salud mental. Son menos completos que los artículos de revisión y se enfocan en los últimos hallazgos. Estos artículos deben tener resumen en español e inglés, cada uno hasta de 1.500 caracteres, planteamiento del problema o introducción, actualización del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 4.500 palabras. Los artículos pueden contener hasta 3.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 4.

**Reporte de caso.** El reporte de caso es la presentación de la experiencia profesional basada en el estudio de casos particulares que revistan interés para el profesional y en el cual se discuta el tema y las posibles aproximaciones futuras. En general, los reportes de caso sugieren nuevas aproximaciones terapéuticas e hipótesis. Estos artículos deben tener, como mínimo, resumen en español e inglés (hasta de 1.500 caracteres), introducción, presentación del caso, breve revisión del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 2.400 palabras. Deben contener hasta 1.200 palabras, pero se exceptúan las referencias, las tablas y las figuras. Es necesario escribir un párrafo con consideraciones éticas y con las precauciones que se tuvieron para proteger la confidencialidad del(a) paciente.

**Sección de Epistemología, filosofía de la mente y bioética.** Con el fin de suscitar controversia y grupos de discusión, esta sección presenta, de manera educativa y crítica, artículos sobre

---

los temas referidos. Éstos deben tener máximo 4.500 palabras de extensión.

**Sección de Metodología de investigación y lectura crítica.** Esta sección presenta, de una manera educativa y crítica, artículos sobre los temas referidos e ideas sobre protocolos de investigación, que susciten controversia y grupos de discusión. Los artículos deben tener máximo 3.600 palabras de extensión.

**Agenda.** La «Agenda» divulga eventos o hechos de contenido de interés para el área, actividades de la Asociación Colombiana de Psiquiatría o de otras asociaciones.

## CÓMO ENVIAR MATERIAL A LA RCP

**Modo de envío, requerimientos y forma de evaluación.** Los autores enviarán sus trabajos por vía electrónica, a través del Elsevier Editorial System (EES), en la dirección: <http://ees.elsevier.com/rcp>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. La utilización de este recurso permite seguir el estado del manuscrito en el proceso editorial directamente a través de esta página web.

El texto del manuscrito (salvo la página del título), el resumen y las palabras clave, las referencias, las tablas y sus leyendas, y los pies de figuras se incluirán en un único fichero. El manuscrito debe acompañarse de una carta de presentación redactada en la sección *attach files* del EES. La página del título y cada una de las figuras, si las hubiera, se enviarán en ficheros separados. Todos estos documentos se grabarán en la sección *attach files* del EES.

Consulte las instrucciones generales de uso del EES en su tutorial para autores: [http://elsevier6.custhelp.com/app/answers/detail/p/7923/a\\_id/732](http://elsevier6.custhelp.com/app/answers/detail/p/7923/a_id/732).

Los manuscritos deben ajustarse a los *Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas*, del Grupo de Vancouver (1997).

Todas las contribuciones serán evaluadas por dos revisores anónimos del Comité Editorial, que determinarán la calidad científica del material, la originalidad, la validez, la importancia del trabajo y la adaptación a las normas de publicación de la RCP.

Dicho Comité comunicará su aceptación provisional o su no aceptación para publicación, así como las posibles modificaciones sugeridas en un plazo máximo de tres meses a partir de su recepción. La redacción se reserva el derecho de suprimir ilustraciones y alterar el texto sin que ello modifique el contenido. Cada uno de los autores principales recibirá tres ejemplares de la Revista.

**Carta de presentación.** El artículo debe ir acompañado de una carta firmada por el autor principal y por los demás autores, en la cual se manifieste la revisión y aprobación del material por todos ellos. La carta debe especificar si el material ha sido o no publicado en otros lugares, así como el nombre, la dirección, el teléfono y el correo electrónico de la persona a la cual se debe dirigir la correspondencia.

En caso de haber sido parcialmente o totalmente publicado en otro medio se requiere la aprobación, por escrito de los editores, para ser publicado en la RCP. Los conceptos de los trabajos son de total responsabilidad de los autores. Ni la Asociación Colombiana de Psiquiatría ni la *Revista Colombiana de Psiquiatría* se responsabilizan por tales conceptos emitidos. Una vez aceptado para publicación, el artículo admitido es de propiedad de la ACP y su reproducción física o por medios digitales deberá ser convenientemente autorizada por el director, por los editores asociados de la RCP y por el coordinador de publicaciones de la ACP.

Antes de la publicación, los autores deben informar si hay una relación (filiación, financiación) entre ellos y alguna institución pública o privada, que pudiera derivar en conflictos de intereses. Los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med. 1997;336(4):309-15) y las recomendaciones sobre investigación clínica.

Cuando se informe sobre experimentos en humanos es indispensable tener la aprobación del comité de ética de la institución donde se realizó el estudio y el desarrollo de éste debe seguir los lineamientos expuestos por la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas, que se pueden encontrar en <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>.

En los artículos originales y reportes de caso no se deben mencionar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números de historia clínica, ni cualquier dato que permita su identificación. Los experimentos clínicos deben estar registrados en alguna base pública para ello (Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov>; International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]: <http://www.who.int/ictrp/en/LatinRec>). Finalmente, en caso de estudios con animales, se deben añadir las consideraciones sobre investigación en éstos (si existe o no comité de investigación en animales, los cuidados que se tuvieron con estos, etc.).

**Preparación del manuscrito.** Los artículos deben ser mecanografiados en espacio doble (esto incluye tablas de referencias), con márgenes (laterales, superiores e inferiores) de mínimo 2,5 cm en todas las páginas. Todas deben estar numeradas.

En la primera página debe aparecer: (a) título; (b) nombres y apellidos de los autores con sus grados académicos más importantes y su afiliación institucional acompañada de la respectiva dirección (los nombres serán publicados en el orden y manera que fueron enviados); (c) indicación del autor responsable de la correspondencia; (d) un título abreviado (título) que no exceda los cuarenta caracteres; (e) si el artículo recibió ayuda o auxilio de alguna agencia de financiación; (f) si el artículo se basa en una tesis académica, se debe indicar el título, el año y la institución donde fue presentado; (g) si el trabajo fue presentado en reunión científica, se debe indicar el nombre del evento, el lugar y la fecha, y (h) si alguno de los autores tiene conflicto de interés en el tema expuesto en el artículo por ser ponente o *speaker* del laboratorio, trabaja como asesor, consultor o comité de algún laboratorio.

La segunda página debe presentar un resumen (en español y en inglés) estructurado, con una extensión no superior a 1.500 caracteres y con una lista de máximo cinco palabras

clave (en español y en inglés). Éstas últimas deben corresponder a las propuestas en la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), de BIREME (disponible en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) y a las *keywords* indexadas en el Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>). El resumen indicará los objetivos del trabajo, los procedimientos básicos utilizados (métodos), los resultados principales (aquí se presentan datos específicos y su significación estadística, si es el caso) y las conclusiones principales.

Las tablas y las figuras (gráficas, fotografías, dibujos o esquemas) deben aclarar o aportar al texto, no duplicar el contenido. En términos generales, se recomienda un máximo de seis. Cada una debe tener un título en la parte superior y si es el caso anotaciones en la parte inferior. Deben clasificarse (números arábigos) de acuerdo con el orden de aparición en el texto y sitio de inclusión. Algunas requieren permiso del editor y el crédito respectivo a la publicación original. Estas tablas y figuras deben ser enviadas en archivos y hojas independientes.

Las referencias en el texto, en subtítulos y en figuras deben ser enumeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Se utilizarán para ello números arábigos (números índices) dentro de paréntesis.

Respecto a las abreviaturas, serán indicadas en el texto en el momento de su primera utilización. Posteriormente se seguirá utilizando únicamente la abreviatura.

Los agradecimientos deben ser concisos, directos y dirigidos a personas o instituciones que contribuyen sustancialmente al artículo. Deben ir antes de las referencias bibliográficas.

Las referencias bibliográficas se insertan en el texto y se numeran consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez. El estilo y la puntuación de las referencias sigue el formato que recomienda *Requisitos uniformes*, citados anteriormente. Las abreviaturas de las revistas deben estar conformes con el estilo utilizado en el *Index Medicus*.

Aun cuando todo depende del artículo en general, se aconseja la inclusión de hasta cuarenta referencias bibliográficas para artículos originales, sesenta para artículos de revisión, cuarenta para artículos de actualización, quince para reportes de caso y doce para las secciones de «Epistemología, filosofía de la mente y bioética», «Metodología de investigación y lectura crítica».

La exactitud de las referencias bibliográficas es de responsabilidad de los autores. La lista de las referencias debe seguir el modelo de los ejemplos citados a continuación:

1. Artículos de publicaciones periódicas (un autor): Streiner DL. Thinking small: research designs appropriate for clinical practice. *Can J Psychiatr.* 1998;43(7):737-41.
2. Artículos de publicaciones periódicas (dos a seis autores): enumere todos los autores: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart

transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Inter Med.* 1996;124:980-3.

3. Artículos de publicaciones periódicas (más de seis autores): enumere los primeros seis autores seguido por et al. Ramos A, Fraga S, Krieger M, Jardim S, Curi R, Ferreira F, et al. Aspectos psiquiátricos da intoxicacao ocupacional pelo mercúrio metálico: relato de un caso clínico. *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:200-6.
4. Artículos sin nombre del autor: Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J.* 1994;84:15.
5. Libros: Reichel-Dolmatoff G, Desana P. Simbolismo en los indios tukano del Vaupés. 2 ed. Bogotá (Colombia): Nueva Biblioteca Colombiana de Cultura; 1986.
6. Capítulos del libro: Kessler HH. Concepto de rehabilitación. En: González R. *Rehabilitación Médica.* Barcelona (España): Masson S. A.; 1997. p. 1-5.
7. Libros en que los editores son autores Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

Otros tipos de referencia deberán seguir las indicaciones dadas en el documento del International Committee of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver), disponible en internet en <http://www.icmje.org>.

El autor debe enviar los datos de correspondencia: la dirección de su oficina o consultorio y la dirección electrónica. Si son varios autores, sólo es necesario enviar los datos de uno de ellos.

Anualmente la RCP ofrece a los autores, como estímulo a su participación, los premios (mención de honor y reconocimiento en dinero o especie) Héctor Ortega Arbeláez, al mejor artículo publicado por un profesional en el área de la salud, y Humberto Rosselli Quijano, al mejor artículo publicado por un residente de psiquiatría y el premio al mejor artículo no original. El jurado calificador está integrado por un miembro del Comité Científico de la ACP, un miembro del Comité Editorial y el director de la Revista o su delegado. Estos premios serán entregados en el marco del Congreso de nuestra asociación.

El director y el Comité Editorial de la RCP invitan a los colegas y otros profesionales a participar y permitir así el desarrollo y crecimiento de la Revista.

**Consideraciones éticas.** Las opiniones expresadas en los artículos firmados son de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Psiquiatría. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y método de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores. Todos los textos incluidos en la Revista Colombiana de Psiquiatría están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del autor.

