

# REVISTA DE PSIQUIATRÍA CLÍNICA

---

Fundada en 1962

**VOL. LIII - N° 1 y 2 - 2015**

Clínica Psiquiátrica Universitaria  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

# REVISTA DE PSIQUIATRÍA CLÍNICA

---

Fundada en 1962

## Clínica Psiquiátrica Universitaria

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

---

### Universidad de Chile

Rector: Dr. Ennio Vivaldi V.

### Hospital Universitario

Director Médico: Dr. Jorge Hasbún H.

### Facultad de Medicina

Decano: Dr. Manuel Kukuljan P.

### Clínica Psiquiátrica Universitaria

Director: Dr. Fernando Ivanovic-Zuvic R.

---

### Editor

Dr. Rodrigo Nieto R.

---

### Subeditor

Dr. Jonathan Véliz U.

---

### Secretaria Asistente

Srta. Jacqueline Medel R. (Bibliotecaria)

---

### Secretario de Finanzas

Dr. Luis Risco N.

---

### Comité Editorial

Dr. Carlos Almonte V.

Dr. Julio Pallavicini G.

Dr. Luis Risco N.

Dra. Graciela Rojas C.

Dr. Hernán Silva I.

---

### Consejo Editorial

Dr. Ricardo García S.

Dr. Fernando Ivanovic-Zuvic R.

Dra. Sonia Jerez C.

Dra. Marcela Larraguibel Q.

Ps. María Elena Montt S.

Dr. Julio Pallavicini G.

Dra. Alejandra Ramírez C.

Dra. Graciela Rojas C.

Dr. Juan Enrique Sepúlveda R.

Dr. Hernán Silva I.

Ps. Cristián Montes A.

---

### Consejo Editorial Internacional

Renato Alarcón, MD, MPH

**Emeritus Professor of Psychiatry**

**Mayo Clinic College of Medicine**

**Titular de la Cátedra Honorario Delgado**

**Universidad Peruana Cayetano Heredia**

Ricardo Araya, PhD, MRCPsych

**Professor**

**Division of Psychiatry**

**University of Bristol**

**United Kingdom**

Daniel Pilowsky, MD, MPH

**Asistant Professor**

**Clinical Psychiatry and Epidemiology**

**Mailman School of Public Health**

**Columbia University**

**USA**

Eduard Vieta Pascual

**Profesor de Psiquiatría**

**Director del Programa de Trastornos Bipolares**

**Hospital Clínico de Barcelona**

Sid Zisook, MD

**Profesor de Psiquiatría**

**Universidad de California, San Diego**

---

### Representante Legal

Dra. Graciela Rojas C.

---

### Dirección

Av. La Paz 1003, Santiago de Chile

Diseño y composición: Gráfica LOM

---

Corrección de textos: Felipe Risco Cataldo

Impresión: Gráfica LOM

# Índice

---

## EDITORIAL

5

## NEUROCIENCIAS Y PSIQUIATRÍA

Hipótesis de la conexión neuronal aberrante en esquizofrenia: origen y evidencias  
*Saavedra S., Maturana A., Villar M.J., Silva H., Gaspar P.* ..... 7-18

Psicosis, esquizofrenia y el sistema endocannabinoide... ¿posible endofenotipo?  
*Deneken J., Rocha D., Ibáñez C., Bustamante L., Nieto R.* ..... 19-26

## HUMANIDADES Y PSIQUIATRÍA

Color y psiquiatría  
*Catrifil P., Stuardo C.* ..... 27-32

Fernando Oyarzún Peña y la psiquiatría antropológica  
*Escobar E.* ..... 33-40

## ARTICULOS DE REVISIÓN

Efectos secundarios oculares por uso de topiramato  
*Castro S., Maturana C., Galleguillos T.* ..... 41-46

COMENTARIO SOBRE LA PINTURA DE LA PORTADA.....47

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.....49-53

3



# Editorial

---

En este número de la Revista de Psiquiatría Clínica hemos abierto dos categorías que dan cuenta del amplio espectro de temas relacionados con nuestro quehacer, a los que hemos querido dar cabida en nuestra revista. Por un lado, artículos de neurociencias y psiquiatría. Por otro, artículos de humanidades y psiquiatría. Ambos mundos necesarios para acercarnos al ser humano de manera integral, en particular cuando pensamos en su salud mental.

Creemos que es importante la coexistencia de estas dos miradas en nuestra revista, en pro de una mirada común que no pierda la riqueza de la diversidad. Más allá de las guías clínicas y de la aplicabilidad de la literatura científica en nuestro día a día, queremos tener un espacio para ampliar nuestros conocimientos, transmitir nuestras experiencias y reflexionar sobre conceptos relacionados a la psiquiatría. Un espacio que pueda reflejar también la amplitud de áreas de interés de quienes formamos parte de la comunidad de la Clínica Psiquiátrica Universitaria,

desde las conexiones neuronales y los neuroreceptores, hasta la historia y la filosofía. Y para la práctica clínica, es posible que estas miradas nos aporten elementos que nos ayuden de mejor manera a explicar o comprender, según sea el caso, las dolencias que aquejan a un paciente en particular.

Naturalmente este camino no termina aquí, por lo que esperamos continuar abriendo nuevos espacios para difundir experiencias, conocimientos y conceptos relacionados con nuestra actividad. Y en este esfuerzo requeriremos la colaboración de todos, dentro y fuera de la clínica, por lo que los invitamos cordialmente a enviar sus trabajos de acuerdo a lo descrito en la sección "instrucciones a los autores".

**Rodrigo Nieto R.**

Editor

Revista de Psiquiatría Clínica



# Hipótesis de la conexión neuronal aberrante en esquizofrenia: origen y evidencias actuales

---

## Aberant dysconnectivity hypothesis in schizophrenia: origin and current evidence

---

Sergio Saavedra Z.,<sup>1</sup> Alejandro Maturana H., María José Villar Z., Hernán Silva I., Pablo A. Gaspar R.<sup>2,3</sup>

### RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad mental que provoca una alta discapacidad social, familiar y personal. Los métodos diagnósticos y terapéuticos actuales no han logrado reducir esta carga social, en parte debido a que los diagnósticos se realizan en forma tardía y los tratamientos muestran una respuesta parcial y heterogénea en estos pacientes. Una manera de abordar este problema es mediante el estudio y comprensión de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. La alteración de la conectividad neuronal anatómica y funcional se ha propuesto como una hipótesis unificadora de los hallazgos clínicos y neurobiológicos de la enfermedad. Esta hipótesis se empezó a formar hace más de 100 años, y con el avance de las neurociencias ha ido tomando cada vez más fuerza debido a la evidencia acumulada en todos estos años. Es posible que el conocimiento de las bases neurofisiológicas que explican la esquizofrenia nos lleven a desarrollar mejores métodos diagnósticos y terapéuticos, los cuales ya se encuentran en investigación actualmente en base a la teoría de la conectividad neuronal aberrante.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, fMRI, DTI, electroencefalografía, conexión aberrante

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Biomedical Neuroscience Institute.

<sup>3</sup> Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

**ABSTRACT**

Schizophrenia is a mental illness that causes high social, familial and personal disability. Current diagnostic and therapeutic methods have failed to reduce this social burden, partly because the diagnoses are made late and treatments show a partial and heterogeneous response in these patients. One way to address this problem is through the study and understanding of the pathogenic mechanisms of this disease. An alteration of the anatomical and functional neuronal connectivity has been proposed as a unifying hypothesis of clinical and neurobiological findings of the disease. This hypothesis began to form more than 100 years ago, and with the advancement of neuroscience has been taking increasingly force due to the accumulating evidence over the years. It is possible that knowledge of the neurophysiological bases that explain schizophrenia lead us to develop better diagnostic and therapeutic methods which are already in current research, based on the theory of aberrant neuronal connectivity.

**Keywords:** Schizophrenia, fMRI, DTI, electroencephalography, aberrant disconnectivity.

**INTRODUCCIÓN**

La esquizofrenia (Eqz) afecta aproximadamente a un 1% de la población mundial (1). Es una de las enfermedades psiquiátricas que causa mayor carga social, familiar y personal en relación a los años de vida perdidos (AVISA) (2), debido a la severa discapacidad que provoca en áreas precoces de la vida de un individuo.

Además de los síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios, estos pacientes presentan alteraciones cognitivas que no tienen buena respuesta a los fármacos antipsicóticos actuales e implican un deterioro funcional importante a lo largo de la evolución de la enfermedad (3). Además se sabe que estas alteraciones pueden presentarse incluso antes del primer brote esquizofrénico (4).

Los mecanismos patogénicos de esta enfermedad no se conocen hasta la actualidad, sin embargo, existe evidencia de que muchos hallazgos neurobiológicos podrían tener una vía unificadora mediante las alteraciones de la conectividad neuronal anatómica y funcional cerebral. En condiciones normales, áreas cerebrales cercanas (milímetros) o lejanas (centímetros) entre sí pudieran conectarse a través de la comunicación de redes neuronales que se activan en un mismo

periodo temporal (conectividad neuronal funcional o sincronización neuronal). En este contexto, en condiciones de enfermedades como la esquizofrenia o los trastornos del espectro autista se ha postulado que habría una desconectividad o alteraciones de la conectividad cerebral (5). Nosotros hemos propuesto que estas alteraciones de la conectividad pueden consistir en la presencia de regiones hiperconectadas e hipocnectadas. A esta última teoría se le ha denominado hipótesis de la conectividad aberrante y ha recibido creciente atención en la comunidad científica (6).

El objetivo de este trabajo es revisar los antecedentes históricos que llevaron al origen de esta teoría. Posteriormente se expondrán hallazgos publicados en la literatura sobre mecanismos patogénicos que intentan demostrar esta desconectividad y la posible relación entre ellos. Finalmente, se discutirán las implicancias que tiene esta hipótesis en la concepción actual de la Eqz, en su estudio diagnóstico y posibles tratamientos.

**ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CONCEPTO DE LA DESCONECTIVIDAD EN ESQUIZOFRENIA**

Si bien los antecedentes que sustentan la hipótesis de la conectividad aberrante en Eqz provie-

nen de líneas de investigación neurobiológica, su postulado teórico se origina en descripciones psiquiátricas clásicas de principios del siglo XX. Wilhelm Griesinger (1817-1868) es de los primeros científicos en argumentar que las enfermedades mentales tendrían su origen en el cerebro como órgano efector del pensamiento. Posteriormente, su seguidor, Theodor Meynert (1833-1892) estudió la relación entre las enfermedades psiquiátricas y los aspectos estructurales de la corteza cerebral. Postuló distintos constructos teóricos en base a sus observaciones en el campo de la neuroanatomía, claramente limitado por los escasos conocimientos de la época (7). De esta manera, se sentaban las bases para la idea que uno de los mecanismos patogénicos de las enfermedades mentales podrían relacionarse con la desconectividad estructural en la corteza cerebral. Esta idea fue recogida y ampliada por Carl Wernicke (1848-1905), quien realizó las primeras observaciones sobre la conectividad cerebral como mecanismo patogénico, ya que postulaba que el cerebro funciona como un mosaico de distintas regiones elementales con funciones específicas y que sería la desconexión entre ellas lo que explicaría las enfermedades de la mente (7). Así, Emil Kraepelin (1856-1926) postula que la pérdida de las conexiones entre las distintas partes del “funcionar mental” provoca la desarmonía y destrucción de la personalidad psíquica, lo que sería la base de la “demencia precoz” (8). Kraepelin desarrolló su idea de desconectividad estructural como base patogénica de la Eqz en base al seguimiento a largo plazo de pacientes hospitalizados, es decir, el deterioro cerebral en el tiempo sería un factor fundamental para explicar el proceso de alteraciones de la conectividad (9). Una visión complementaria, pero más cercana a la idea actual de desconectividad neuronal, fue postulada por Eugen Bleuler (1857-1939), acuñando el concepto de “disociación” (Spaltung). Según Bleuler sería esta disociación de las distintas funciones cognitivas lo que provoca la alteración de los procesos mentales y los síntomas psicóticos en los pacientes con Eqz. De

hecho fue él quien acuñó el término “Esquizofrenia” (del griego clásico σχίζειν [schizein], “dividir, escindir, hendir, romper”; y φρήν [phrēn], “entendimiento, razón, mente”) (9).

Por otro lado, Karl Kleist (1879-1960), quien fue discípulo de Wernicke, estudió en forma exhaustiva la anatomía funcional de la corteza cerebral a través de la observación de las lesiones que presentaban los veteranos de la primera guerra mundial. Dentro de su obra, Kleist realizó asociaciones entre las distintas regiones cerebrales afectadas y los distintos síntomas psiquiátricos evidenciados en sus pacientes. El científico alemán defendía la idea de que las funciones cognitivas derivaban de la integración entre distintos sistemas, ubicados en áreas corticales y subcorticales, siendo la falla en la colaboración entre ambos sistemas la base de la psicosis (10), idea que en tiempos actuales aún se encuentra en constante investigación.

#### **EVIDENCIAS ACTUALES DE LA CONECTIVIDAD ABERRANTE EN ESQUIZOFRENIA**

Con la creación de las modernas técnicas de imagenología no invasiva en humanos, se comenzaron a realizar los primeros estudios sobre las alteraciones de la conectividad cerebral a nivel no solo estructural, sino también a nivel funcional. Un estudio pionero fue realizado por Volkow *et al.* (1988), utilizando la técnica de la tomografía de emisión de positrones (en inglés PET) para buscar alteraciones en la interacción entre distintas áreas cerebrales, encontrando diferencias significativas en las interacciones talamo-corticales y córtico-corticales, al comparar a pacientes con Eqz y controles sanos (11).

Estos hallazgos contribuyeron a la concepción de la teoría de la hipoconectividad neuronal (disconnectivity), que sería propuesta en 1995 por Friston y Frith (12). Ellos postulan que la falta de integración entre la corteza prefrontal y tempo-

ral evidenciada con PET se correlaciona directamente con algunos síntomas positivos de la Eqz, por lo que proponen que la disminución en la conectividad neuronal sería el mecanismo patogénico que explica sus características. Posteriormente, se acumuló evidencia que originó lo que conocemos hoy como hipótesis de la desconectividad neuronal (“Dysconnectivity” en inglés), término acuñado por Stephan *et al.*, refiriéndose a que la base del trastorno de la integración neuronal sería una alteración en la modulación de la plasticidad sináptica y no necesariamente una hipoconexión neuronal, sino más bien una disfunción sináptica (13).

Actualmente en la literatura se encuentra gran cantidad de trabajos dedicados a la búsqueda de explicaciones al respecto de esta teoría, basándose en distintas áreas de las ciencias biomédicas. En las siguientes secciones se presentará un resumen de parte de la evidencia disponible, que intenta demostrar la presencia y explicar la causa de las alteraciones sinápticas mencionadas anteriormente.

### **MODULACIÓN DE LA SINAPSI NEURONAL Y DESCONECTIVIDAD**

Si bien el origen de la desconectividad neuronal no está claro actualmente, la evidencia apunta a que la alteración en la modulación de la sinapsis neuronal se podría atribuir a la disfunción del neuroreceptor NMDAr (13). Numerosos estudios han relacionado la disfunción del NMDAr con alteraciones en la sincronía de las oscilaciones corticales de alta frecuencia en electroencefalografía (EEG), lo que refleja indirectamente la conectividad neuronal (14). Esta relación también se ha demostrado en modelos animales, donde el bloqueo de NMDAr provoca alteración de dichas oscilaciones (15).

Se ha demostrado que distintos neurotransmisores pueden interactuar con este receptor modulando su actividad. Un ejemplo de esto es la dopamina

(DA), neurotransmisor que se relacionó a la Eqz en base a la observación de la respuesta terapéutica que presentan los pacientes a medicamentos antipsicóticos con acción bloqueadora de receptores dopaminérgicos, lo que llevó a la conformación de la “teoría dopaminérgica” de la Eqz (16). Se han demostrado alteraciones de su metabolismo en pacientes esquizofrénicos y también que existe una alterada regulación recíproca entre el NMDAr y la DA (17, 18). Otros neurotransmisores que se han asociado a la función del NMDAr son acetilcolina (19) y serotonina (20).

El hecho de que exista más de un neurotransmisor involucrado explica en parte el hecho de por qué hay una heterogeneidad en la respuesta al tratamiento antipsicótico (21), dado que los distintos transmisores podrían representar distintas vías de alteración del NMDAr, entonces, si la vía dopaminérgica no es la afectada, los antipsicóticos tendrán menor acción en el control de los síntomas. Además, este hecho también explica en parte la heterogeneidad de los síntomas presentados por los pacientes, debido a que los síntomas preponderantes podrían correlacionarse con la vía alterada, predominando los delirios en la vía dopaminérgica (22) y las alucinaciones en la vía colinérgica (23), por ejemplo. El hallazgo del NMDAr como posible agente unificador de las distintas vías patogénicas que podrían explicar la desconectividad cerebral tiene importancia en la posibilidad de idear nuevos agentes terapéuticos para la Eqz, lo que se discute en los apartados finales del texto.

### **GENÓMICA Y PROTEÓMICA COMO VULNERABILIDAD A LA DESCONECTIVIDAD EN ESQUIZOFRENIA**

Estudios genómicos con técnicas de “barrido” (en inglés GWAS) han identificado genes candidatos que han sido asociados fuertemente a un riesgo aumentado de presentar la enfermedad, estimando una heredabilidad de hasta 80% en estudios de gemelos (24). Diversos genes y sus

productos han sido relacionados con la modulación de la sinapsis neuronal (25), y algunos de ellos muestran significativa diferencia en su expresión al comparar pacientes con Eqz y controles sanos (26). Una completa comprensión de los mecanismos patogénicos de la hipótesis de la conectividad aberrante debe incluir la revisión exhaustiva de los factores contribuyentes genéticos y neuroquímicos. Con ese objetivo se comentan algunos de estos genes candidatos de riesgo para Eqz (para una revisión completa véase Harrison & Weinberger [2005] [27]).

**La Catechol-O-methyltransferase (COMT)** es la enzima encargada de regular el metabolismo de las catecolaminas (28). Su actividad ha sido implicada en la regulación de la señalización monoaminérgica de interneuronas corticales, particularmente en vías dopaminérgicas (29). Alteraciones en esta vía en particular se han explorado ampliamente en Eqz, dando origen a la “teoría dopaminérgica”, base de los tratamientos antipsicóticos actuales (30). Como se mencionó anteriormente, la función de este neurotransmisor podría relacionarse indirectamente a la disfunción sináptica cerebral a través de la modulación en la función del NMDAr y, de esta manera, tener implicancias en la modulación sináptica de redes neuronales asociadas a procesos cognitivos de alto orden como la memoria de trabajo y la atención (31).

**Dysbindin (DTNBP1):** Se le han atribuido funciones de tráfico y anclaje de receptores (incluyendo NMDA y GABAa) en uniones pre (32) y postsinápticas (33). La expresión de este gen se encuentra disminuida en pacientes con Eqz (34). Si bien no se tiene totalmente clara su función, en modelos animales que utilizan ratas que no expresan esta proteína se produce una hipofunción del NMDAr (35).

**Neuregulin 1 (NRG1):** Implicado en la modulación del desarrollo del sistema nervioso, especialmente en el metabolismo de los oligodendro-

citos, regulando su maduración y producción de vaina de mielina (36). Se ha publicado evidencia de que este gen se relaciona con susceptibilidad familiar para desarrollar Eqz(37). Alteraciones de la NRG1 pudieran explicar una potencial desconectividad a través de alteraciones en la velocidad de conducción del impulso nervioso.

**Disrupted-in-schizophrenia 1(DISC1):** Participa en la modulación del crecimiento y mantención de las dendritas, durante el desarrollo cerebral y la adultez (38). Su alteración es más frecuente en familiares de pacientes con Eqz (39, 40). Las alteraciones en la conectividad neuronal podrían relacionarse con alteraciones funcionales de este gen, lo que también encaja con la teoría actual sobre el “neuropilo reducido” en Eqz (véase apartado “Representación morfológica de la desconectividad: hipótesis del neuropilo reducido”).

**Reelin (RELN):** Es la glicoproteína de la matriz extracelular de las neuronas, distribuida ampliamente en el cerebro (41). Se le ha atribuido la función de regular la organización de las capas corticales y la migración neuronal (42), lo que da origen a interneuronas gabaérgicas y neuronas glutamatérgicas (43) implicadas en el correcto funcionamiento de la conectividad neuronal. Además de esto, se le ha atribuido funciones de potenciador (enhacer) de la plasticidad neuronal mediada por NMDAr (44). De esta manera, pareciera que la hipofunción del receptor NMDAr pudiera ser una vía común final de alteraciones neuroquímicas en Eqz y un potencial blanco terapéutico para las disfunciones cognitivas y base de la desconectividad neuronal presente en esta enfermedad (31).

## REPRESENTACIÓN MORFOLÓGICA DE LA DESCONECTIVIDAD: HIPÓTESIS DEL NEUROPILO REDUCIDO

Hallazgos indirectos de desconectividad estructural en Eqz han sido ampliamente descritos en la literatura. Muchos de estos hallazgos provie-

nen de estudios postmortem de pacientes y de neuroimágenes no invasivas estructurales. Básicamente, se ha observado una disminución del volumen cerebral causado por una disminución del árbol dendrítico neuronal (conexiones sinápticas) más que a apoptosis o muerte neuronal. Estos hallazgos mayoritariamente observados en las capas IV y III de la corteza cerebral de corteza temporal y prefrontal, han permitido postular la hipótesis “de alteraciones del neuropilo reducido” (árbol dendrítico) de pacientes con Eqz. Para esta hipótesis habría un aumento de la densidad neuronal dada por una disminución de las conexiones sinápticas, más que a muerte neuronal (véase Revisión de Harrison, 2005 [45]). Dentro de las amplias alteraciones a nivel microscópico se encuentran hallazgos significativos que pueden relacionarse con anomalías del neurodesarrollo, sobrevida, migración y conectividad neuronal (46, 47). Dentro de los hallazgos descritos se encuentran aglomeraciones y heterotopías neuronales a nivel de la corteza entorrinal (48) y en sustancia blanca neocortical (49), disminución del tamaño de las células piramidales en hipocampo y neocorteza (50, 51), disminución de la arborización dendrítica (52), disminución en la densidad de algunas interneuronas y sus proyecciones (53, 54) y disminución del número y función de los oligodendrocitos (55).

Dentro de las alteraciones más frecuentemente descritas a nivel macroscópico en Eqz se encuentran un aumento anormal del crecimiento ventricular, asociado generalmente a una disminución del volumen cerebral (56), alteraciones de tamaño y forma a nivel hipocampal (57) y talámico (58). También se describen alteraciones a nivel cortical, especialmente a nivel prefrontal y temporal (59). Parámetros como la volumetría cerebral han sido hallados en pacientes clasificados como de riesgo incluso antes del brote de la psicosis (60). Estos cambios volumétricos de ciertas regiones cerebrales darían cuenta que la hipótesis del “neuropilo reducido” podría ser un mecanismo de desconectividad cerebral exten-

dido en muchas regiones cerebrales en pacientes con Eqz.

Además de esto, desde la introducción de la Imagen por tensor de difusión (DTI), técnica que permite visualizar las vías de sustancia blanca a nivel cerebral, se han encontrado diversas alteraciones de vías neuronales que conectan regiones tan distantes como lóbulos occipitales, temporales y prefrontales en pacientes con Eqz y en pacientes de alto riesgo de esquizofrenia. Esto daría cuenta que a nivel macroscópico la alteración de desconectividad en Eqz sería un fenómeno generalizado de todo el cerebro. Para una revisión más exhaustiva véase Kubicki y Shenton (2014) (61).

Como se aprecia, existe evidencia a nivel tanto macro como microscópico que indirectamente avala la existencia de desconectividad cerebral en pacientes con Eqz, especialmente cuando se toman estos hallazgos en conjunto con las alteraciones genómicas de la enfermedad.

### MEDICIONES FUNCIONALES DE LA DESCONECTIVIDAD CEREBRAL

Las alteraciones en la conectividad neuronal se han logrado objetivar a través de estudios cerebrales no invasivos, tales como la resonancia nuclear magnética funcional (fMRI) y la electroencefalografía/magnetoencefalografía (EEG/MEG) (62). Se asume que la activación sincronizada entre dos o más grupos neuronales ubicados en sitios anatómicos distantes es un reflejo de la comunicación entre dichos grupos neuronales para la realización de una función cerebral compleja y específica.

**fMRI:** Técnica basada en la medición de los cambios en la oxigenación cerebral que reflejan el nivel de actividad neuronal en un sitio específico. Para el estudio de la Eqz existe evidencia sobre alteraciones de la conectividad durante la realización de distintas tareas

cognitivas, en las cuales se han reportado tanto hipoconectividad como hiperconectividad en distintas áreas de la corteza prefrontal (revisión completa en Petterson-Yeo *et al.* [2011] [63]). Este tipo de alteraciones también han sido descritas al medir la actividad neuronal durante el reposo (64).

**EEG/MEG:** Técnica basada en la medición de los cambios de potencial eléctrico realizados por distintos grupos neuronales, lo que se traduce en la medición de una oscilación eléctrica. Existe evidencia que en el cerebro normal las funciones ejecutivas y cognitivas se representan a través del EEG/MEG como la activación e interacción de interneuronas glutamatérgicas y gabaérgicas que facilitan la activación sincrónica de distintas áreas corticales, lo que genera oscilaciones de alta o baja frecuencia dependiendo de la distancia existente entre los grupos neuronales analizados y el tipo de célula involucrado (65). Las distintas frecuencias se han atribuido a procesos fisiológicos que involucran distintas interneuronas específicas, conocidas como gabaérgicas parvalbumina positivas (66) y colecistoquinina positivas (67). Ambos tipos de interneuronas (y sus respectivas ondas electroencefalográficas) han sido relacionadas con alteraciones de la conectividad en Eqz. En una reciente revisión bibliográfica (68) se presentan las distintas alteraciones de la sincronía neuronal descritas en pacientes en la etapa crónica de la enfermedad, recientemente diagnosticados y en etapas prodrómicas, mostrando alteraciones durante la percepción visual y auditiva durante pruebas de memoria de trabajo y funciones ejecutivas, y también midiendo la actividad neuronal espontánea.

## DISCUSIÓN

Teniendo un mejor conocimiento sobre los mecanismos que explican las manifestaciones cognitivas en la Eqz, se ha logrado idear nuevos tratamientos que apunten directamente a los actores involucrados en la desconectividad neuro-

nal, tales como el NMDAr. Algunos nuevos fármacos que ejercen su acción sobre el receptor NMDAr han sido evaluados para esto. Principalmente se ha estudiado el uso de coagonistas de este receptor (D-serina, glicina, D-cicloserina, D alanina, revisión completa en Balu [2016] [69]), sin embargo, un reciente metanálisis que buscó demostrar el efecto de la terapia combinada de antipsicóticos clásicos y coagonistas NMDAr, no logró demostrar que fuera superior a la combinación con placebo (70).

Mayor cantidad de estudios se requieren para encontrar otros posibles métodos terapéuticos que actúen sobre el NMDAr, con el fin de encontrar un tratamiento que sea más efectivo para las alteraciones cognitivas de la Eqz.

Por otra parte, el hecho de que actualmente existan medios para determinar el grado de conectividad neuronal (fMRI, DTI, EEG/MEG) permite explorar otros ámbitos de la enfermedad en relación a su diagnóstico.

Sabiendo que las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con Eqz pueden comenzar años antes del brote (4), los métodos para detectar la desconectividad neuronal podrían ser útiles para un diagnóstico precoz.

Estudios en este ámbito ya se han realizado, por ejemplo, se ha logrado diferenciar casos de pacientes esquizofrénicos y controles sanos con alto grado de exactitud, utilizando la fMRI para detectar las alteraciones de la conectividad cerebral en estos pacientes (71). Resultados similares se han logrado al diferenciar pacientes sanos de pacientes esquizofrénicos y controles sanos, también de forma bastante precisa (72).

Otro hallazgo interesante en el mismo ámbito fue el de un estudio reciente (73) donde, a través de DTI, se midió la diferencia en la indemnidad de la sustancia blanca en pacientes de alto riesgo para Eqz y se comparó con pacientes esquizo-

frénicos y controles sanos. Se encontró que los individuos en riesgo presentan valores de anisotropía fraccional ([FA] medida de indemnidad de sustancia blanca) intermedios entre los controles sanos y los pacientes esquizofrénicos. Además, los valores decrecientes de FA en el tiempo se relacionaron directamente con conversión a Eqz.

Parece importante realizar mayor cantidad de estudios que permitan explorar este tipo de alteraciones en pacientes de riesgo de Eqz y familiares de pacientes esquizofrénicos, con el fin de detectar estas etapas prematuras de la enfermedad, en donde se pueda realizar intervención que prevenga la conversión a la psicosis y/o permita disminuir el deterioro funcional posterior.

## CONCLUSIÓN

La heterogeneidad en la Eqz nos habla de que existen múltiples mecanismos patogénicos y algunos de ellos comienzan antes de la presentación de la enfermedad. La importancia de los hechos anteriores reside en que dilucidando dichos mecanismos, probablemente podremos desarrollar mejores métodos de diagnóstico y también mejores tratamientos. Estos mecanismos se encuentran en constante investigación actualmente, como se ha revisado en este documento, y se ha avanzado a pasos agigantados en los últimos años, pero aún así hay un largo camino que recorrer en la investigación sobre esta teoría, con el objetivo de lograr mayores avances en el manejo de esta patología y con esto disminuir la importante carga bio-psico-social que significa para los pacientes y la sociedad.

## REFERENCIAS

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 2008; 30:67.
2. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci* 2000;250(6):274-85.
3. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 2013; t;70(10):1107-12.
4. Gur RC, Calkins ME, atterthwaite TD, Ruppel K, Bilker WB, Moore TM *et al.* Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA Psychiatry*, 2014; 71:366-374.
5. Gaspar PA1, Bustamante ML, Silva H, Aboitiz F. Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J Neurochem*. 2009 Nov;111(4):891-900.
6. Gaspar P. A., BosmanC., Ruiz S. and Aboitiz F. The aberrant connectivity Hypothesis in schizophrenia. *En: From Attention to Goal-Directed Behavior: Neurodynamical, Methodological and Clinical Trends* (CosmelliD. ed.), Vol. XVIII, Springer, Berlin, 2009 pp. 301-323.
7. Marx O. Nineteenth-century medical psychology: Theoretical problems in the work of Griesinger, Meynert and Wernicke. *Isis*, 1970; 61: 355-370.
8. Alvarez, J.M. (1996): "Dos visiones de la esquizofrenia: Kraepelin y Bleuler". *RevAsocEspNeuropsiq* 16: 655-676.
9. Ross C. Dissociation in Classical Texts on Schizophrenia. *Psychosis*, 2014; 2439: 1-13.
10. Neumärker K-J, Bartsch AJ. Karl Kleist (1879-1960) a pioneer of neuropsychiatry. *Hist Psychiatry*, 2003; 14: 411-458.

11. Volkow, N.D., Wolf, A.P., Brodie, J.D., Cancro, R., Overall, J.E., Rhoades, H., Van Gelder, P. Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions. *Schizophr Res*, 1988; 1, 47-53.
12. Friston, K.J., Frith, C.D. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci*, 1995; 3, 89-97.
13. Stephan *et al.* Synaptic plasticity and Disconnection in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2006; 59:929-939.
14. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2010; 11:100-113.
15. Phillips K.G., Cotel M.C., McCarthy A.P., Edgar D.M., Tricklebank M., O'Neill M.J., *et al.* Differential effects of NMDA antagonists on high frequency and gamma EEG oscillations in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 2012; 62: 1359-1370.
16. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synaps*, 1987; 1(2):133-52.
17. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL *et al.* Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2000; 48:627-640.
18. Schilström B, Yaka R, Argilli E, Suvarna N, Schumann J, Chen BT *et al.* Cocaine enhances NMDA receptor-mediated currents in ventral tegmental area cells via dopamine D5 receptor-dependent redistribution of NMDA receptors. *J Neurosci*, 2006;26:8549-8558.
19. Wang F, Chen H, Steketee JD, Sharp BM. Upregulation of ionotropic glutamate receptor subunits within specific mesocorticolimbic regions during chronic nicotine self administration. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32:103-109.
20. Salazar-Colocho P, Del Río J, Frechilla D. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation prevents phosphorylation of NMDA receptor NR1 subunit in cerebral ischemia. *J Physiol Biochem*, 2007; 63:203-211.
21. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G. *et al.* Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1990; 16(4):551-61.
22. Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MR, Shanks DR, Robbins TW *et al.* Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain*, 2007; 130 (pt 9):2387-2400.
23. Friston KJ. Hallucinations and perceptual inference. *Behav Brain Sci*, 2005; 28:764-766.
24. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60: 1187-1192.
25. Frankle, W. G., Lerma, J., & Laruelle, M. The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron*, 2003; 39(2), 205-216.
26. Mirnics, K., Middleton, F. A., Marquez, A., Lewis, D. A. & Levitt, P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*, 2000; 28(1), 53-67.
27. Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. Schizophrenia genes, gene expression and neuro-

- pathology: On the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 2005; 10(1), 40-68.
28. Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev*, 1999; 51: 593-628.
  29. Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM *et al.* Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 2003; 116: 127-137.
  30. Howes O, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-The Final Common Pathway. *Schizophr Bull*, 2009; 35 (3): 549-562.
  31. Gaspar PA, Bustamante ML, Rojo LE, Martínez A. From glutamatergic dysfunction to cognitive impairment: boundaries in the therapeutic of the schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(8):1543-8.
  32. Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ *et al.* Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest*, 2004; 113: 1353-1363.
  33. Blake DJ, Nawrotzki R, Loh NY, Gorecki DC, Davies KE. Betadystrobrevin, member of the dystrophin-related protein family. *ProcNatlAcadSci USA*, 1998; 95: 241-246.
  34. McClintock BW, Shannon Weickert C, Halim ND, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM *et al.* Reduced expression of dysbindin protein in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Program No. 317.9. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Society for Neuroscience: Washington, DC.
  35. Yuan Q, Yang F, Xiao Y, Tan S, Husain N, Ren M *et al.* Regulation of brain-derived neurotrophic factor exocytosis and dopamine-aminobutyric acidergic interneuron synapse by the schizophrenia susceptibility gene dysbindin-1. *Biol Psychiatry*. 2015; pii: S0006-223(15) 00684-8.
  36. Roy, K., Murtie, J. C., El-Khodor, B. F., Edgar, N., Sardi, S. P., Hooks, B. M. *et al.* Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. *ProcNatlAcadSci USA*, 2007; 104(19), 8131-8136.
  37. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S *et al.* Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002; 71: 877-892.
  38. Mackie, S., Millar, J. K., & Porteous, D. J. Role of DISC1 in neural development and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 2007; 17(1), 95-102.
  39. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R *et al.* Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*, 2001; 10: 1611-1617.
  40. Hwu HG, Liu CM, Fann CS, Ou-Yang WC, Lee SF. Linkage of schizophrenia with chromosome 1q loci in Taiwanese families. *Mol Psychiatry*, 2003; 8: 445-452.
  41. Quattrocchi, C. C., Wannenes, F., Persico, A. M., Ciafre, S. A., D, Arcangelo, G., Farace, M. G. *et al.* Reelin is a serine protease of the extracellular matrix. *J Biol Chem*, 2002; 277(1), 303-309.
  42. Aboitiz, F. Evolution of isocortical organization. A tentative scenario including roles of

- reelin, p35/cdk5 and the subplate zone. *Cereb Cortex*, 1999; 9(7), 655-661.
43. Aboitiz, F., Morales, D., & Montiel, J. The evolutionary origin of the mammalian isocortex: Towards an integrated developmental and functional approach. *Behav Brain Sci*, 2003; 26(5), 535-552; discussion 552-585.
  44. Chen Y, Beffert U, Ertunc M, Tang TS, Kavali ET, Bezprozvanny I *et al*. Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. *J Neurosci*, 2005; 25:8209-8216.
  45. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):40-68.
  46. Roberts GW. Schizophrenia: the cellular biology of a functional psychosis. *Trends Neurosci*, 1990; 13: 207-211.
  47. Harrison PJ. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Curr Opin Neurobiol*, 1997; 7: 285-289.
  48. Kovalenko S, Bergmann A, Schneider-Axmann T, Ovary I, Majtenyi K, Havas L *et al*. Reelin in schizophrenia: more evidence for migrational disturbances and suggestions for a new biological hypothesis. *Pharmacopsychiatry*, 2004; 36(Suppl 3): S158-S161.
  49. Kirkpatrick B, Conley RC, Kakoyannis A, Reep RL, Roberts RC. Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: an unbiased cell-counting study. *Synapse*, 1999; 34: 95-102.
  50. Pierri JN, Volk CLE, Auh S, Sampson A, Lewis DA. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 466-473.
  51. Sweet RA, Pierri JN, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reduced pyramidal cell somal volume in auditory association cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 599-609.
  52. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer A *et al*. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 65: 446-453.
  53. Lewis DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2002; 31: 270-276.
  54. Reynolds GP, Beasley CL, Zhang ZJ. Understanding the neurotransmitter pathology of schizophrenia: selective deficits of subtypes of cortical GABAergic neurons. *J Neural Transm*, 2002; 109: 881-889.
  55. Uranova NA, Orlovskaya DD, Vikhрева O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V *et al*. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull*, 2001; 55: 597-610.
  56. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 16-25.
  57. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Roridan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 433-440.
  58. Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 28-38.

59. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2001; 49: 1-52.
60. Harrison PJ. Brains at risk of schizophrenia. *Lancet*, 1999. 353: 3-4.
61. Kubicki M., Shenton M.E. Diffusion Tensor Imaging findings and their implications in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2014; 27(3):179-84.
62. Friston, K. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp*, 1994; 2: 56-78.
63. Petterson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechello A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *NeurosciBiobehav Rev*, 2011;35(5):1110-24.
64. Garrity A, Pearlson G, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl K, Calhoun V. Aberrant "default mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2007; 164:450-457.
65. Varela F, Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J: The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2:229-239.
66. Buzsaki G and Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 2012; 35: 203-225.
67. Klausberger T, Marton LF, O'Neill J, Huck JH, Dalezios Y, Fuentealba P, *et al.* Complementary roles of cholecystokinin and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. *J Neurosci*, 2005; 25: 9782-9793.
68. Phillips KG, Uhlhaas PJ. Neural oscillations as a translational tool in schizophrenia research: rationale, paradigms and challenges. *J Psychopharmacol*, 2015; 29(2):155-68.
69. Balu D.T. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Advances in Pharmacology*, Academic Press, 2016; ISSN 1054-3589.
70. Iwata, Y., Nakajima, S., Suzuki, T., Keefe, R. S., Plitman, E., Ghung, J. K. *et al.* H. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 2015: 20(10), 1151-1160.
71. Shen H, Wang LB, Liu YD, Hu DW. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage*, 2010; 49(4):3110-3121.
72. Liu, M., Zeng, L. L., Shen, H., Liu, Z., & Hu, D. Potential risk for healthy siblings to develop schizophrenia: evidence from pattern classification with whole-brain connectivity. *Neuroreport*, 2012; 23(5), 265-269.
73. Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S., *et al.* Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull*, 2012; 38:1170-1179.

Correspondencia a:  
saavedra.sujio@gmail.com

# Psicosis, esquizofrenia y el sistema endocannabinoide... ¿posible endofenotipo?

## Psychosis, schizophrenia and the endocannabinoid system... a possible endophenotype?

Javier Deneken S.<sup>1</sup>, Diego Rocha J.<sup>1</sup>, Carlos Ibáñez P.<sup>2</sup>, Leonor Bustamante C.<sup>3</sup>, Rodrigo Nieto R.<sup>2</sup>

### RESUMEN

El consumo de marihuana ha sido asociado al diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, y además se asocia a un peor pronóstico y a una mayor severidad del cuadro. Los mecanismos que explican la relación entre ambas condiciones no están claros, aunque se cree que los cannabinoides exógenos modularían el efecto de neurotransmisores –como glutamato, GABA y dopamina– dando origen a cambios fisiopatológicos comunes a la esquizofrenia y trastornos psicóticos. La variabilidad interindividual en la aparición de síntomas psicóticos con el uso de cannabis y el riesgo de psicosis crónica se explican en parte por variación genética. Se postula que la aparición de psicosis frente a la exposición a cannabis podría ser un rasgo de interés para futuros estudios neurobiológicos, utilizando el marco conceptual de los endofenotipos en psicosis.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, Psicosis, Canabinoides, Endofenotipos

### ABSTRACT

Marijuana use has been associated with the diagnosis of schizophrenia and other psychotic disorders, and it also has been associated with a poorer prognosis and greater severity of the illness. The mechanisms explaining the relationship between the two conditions are unclear, although it is believed that exogenous cannabinoids modulate the effect of neurotransmitters -such as glutamate, GABA and dopamine- resulting in pathophysiologic changes underlying schizophrenia and psychotic disorders. The interindividual variability in the onset of psychotic symptoms with cannabis use and the risk of chronic psychosis are partly explained by genetic variation. The appearance of psychosis as a result from exposure to cannabis could be a trait of interest for future neurobiological studies, using the conceptual framework of endophenotypes in psychosis.

**Keywords:** Schizophrenia, Psychosis, Cannabinoids, Endophenotypes

<sup>1</sup> Alumnos del Magíster en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Clínica Psiquiátrica Universitaria, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## ESQUIZOFRENIA Y CONSUMO DE CANNABIS

La esquizofrenia (EZ) se caracteriza por una mezcla de síntomas que en términos generales se dividen en al menos tres categorías: síntomas positivos, síntomas negativos y trastornos cognitivos (Tandon y cols., 2008). Los síntomas positivos son muchas veces los síntomas que orientan a la sospecha diagnóstica, e incluyen alucinaciones, delirios, suspicacia y la desorganización cognitiva. Los síntomas negativos incluyen deterioro de la función social, el aislamiento social, anhedonia, embotamiento afectivo, falta de motivación y la pobreza del habla. La enfermedad también se caracteriza por deterioro cognitivo, que abarca distintos dominios cognitivos y puede variar de paciente a paciente.

La cannabis es la sustancia ilícita más utilizada entre las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y a menudo está asociada con un peor pronóstico (Phillips y Johnson, 2001). Estos hallazgos, junto con estudios que asocian el antecedente de consumo de cannabis en la adolescencia y el diagnóstico de EZ más tarde en la vida (Gage y cols., 2016), han provocado debates sobre si el consumo de cannabis puede ser una causa contribuyente de la psicosis, es decir, que puede precipitar la esquizofrenia en individuos vulnerables. Esta hipótesis supone que el consumo de cannabis es un factor entre otros como la predisposición genética y otras causas aún no conocidas, que en conjunto pueden conducir hacia la EZ. Por un lado, el consumo de cannabis parece conferir un mayor riesgo de psicosis (Castle, 2009). Por otra parte, el consumo de cannabis se asocia en psicosis a un peor pronóstico, con mayor severidad de síntomas positivos y una mayor gravedad general de la enfermedad (Ujike y Morita, 2004).

Efectivamente, distintas líneas de evidencia convergen en sugerir relación entre psicosis y cannabinoides tanto naturales como sintéticos (Ran-

ganathan y cols., 2016). Además de la evidencia epidemiológica, una de las líneas de evidencia más importante proviene de estudios controlados de laboratorio en humanos. Diversos estudios de tipo randomizados, doble-ciegos, controlados con placebo, y con diseño crossover, han mostrado que los agonistas cannabinoides, incluyendo fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos, al ser administrados a sujetos sin patologías psiquiátricas, producen un amplio rango de síntomas positivos, negativos y cognitivos que se asemejan a aquellos observados en el curso de la EZ (Sherif y cols., 2016).

Respecto a los síntomas positivos, la aplicación de extractos de cannabis, así como la administración de uno de sus componentes, el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol (THC), producen transitoriamente una variedad de síntomas que incluyen suspicacia, delirios paranoides y de grandiosidad, fragmentación del pensamiento y alteraciones perceptuales. Esto ha sido medido con escalas tales como la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), el Psychotomimetic States Inventory, y el Brief Psychiatric Rating Scale. Aunque estos síntomas se producen a distintas dosis y con distintas vías de administración, son dosis dependientes y la vía de administración influye en el curso temporal de los mismos. (D'Souza y cols., 2004; Morrison y cols., 2009).

Los síntomas negativos inducidos por THC, similares a los síntomas negativos de la esquizofrenia, aunque han sido menos estudiados que los síntomas positivos incluyen aplanamiento afectivo, retraimiento emocional, retardo psicomotor, pérdida de espontaneidad. Respecto a este grupo de síntomas inducidos por THC, se ha demostrado que no son simplemente una consecuencia directa del efecto sedante de esta sustancia (Morrison y Stone, 2011).

En relación a los síntomas cognitivos, el cannabis, el THC y los cannabinoides sintéticos producen déficits cognitivos agudos y transitorios

de una manera dosis dependiente, incluyendo alteraciones en la función ejecutiva, en la capacidad de abstracción y en la toma de decisiones. Los efectos más robustos se han observado en aprendizaje verbal, memoria de corto plazo, memoria de trabajo y atención (Ranganathan y D'Souza, 2006; Hart y cols., 2001)

Actualmente se conocen varios mecanismos neurales que pueden relacionar el consumo de cannabis con esquizofrenia. Los mecanismos de acción más conocidos de la cannabis están asociados al funcionamiento del sistema endocannabinoide y en este artículo revisaremos los distintos componentes del sistema endocannabinoide que tienen potencialmente una relación con la etiopatogenia de la esquizofrenia.

### **CANNABINOIDES, RECEPTORES CANNABINOIDES Y LA ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA**

El sistema endocannabinoide es un sistema neuromodulatorio con una presencia amplia en el sistema nervioso central, que juega roles importantes en el neurodesarrollo, en la plasticidad sináptica y en la respuesta a noxas ambientales y endógenas. Comprende los receptores de cannabinoides, los endocannabinoides (cannabinoides sintetizados por el sistema nervioso) y las enzimas responsables de la síntesis y la degradación de los endocannabinoides. Los receptores cannabinoides más abundantes son los CB<sub>1</sub>, pero los CB<sub>2</sub> y otros receptores también son activados por algunos cannabinoides (Lu y Mackie, 2016). El endocannabinoide más conocido es la anandamida, que es un agonista CB<sub>1</sub>.

A diferencia de los endocannabinoides sintetizados por el sistema nervioso, los cannabinoides exógenos ingresan al organismo mediante el consumo de marihuana o de cannabinoides sintéticos. De los ocho principales cannabinoides presentes en el cannabis, se han explorado con mayor detalle los efectos fisiopatológicos, al me-

nos dos de ellos: el tetrahidrocannabinol o THC y el cannabidiol, que es no psicoactivo (Iversen, 2003).

Los cannabinoides se unen a los receptores de endocannabinoide en el cerebro (receptores CB<sub>1</sub>) y en otras áreas del cuerpo (por ejemplo, el intestino y el bazo; receptores CB<sub>2</sub>). Los receptores CB<sub>1</sub> se localizan principalmente en los axones y terminales nerviosos pre sinápticos, y las mayores densidades de receptores CB<sub>1</sub> se encuentran en las regiones frontales del cerebro, los ganglios basales, el cerebelo, el hipotálamo, la corteza cingulada anterior y el hipocampo (Lu y Mackie, 2016). Los endocannabinoides actúan a través de la modulación en la liberación de neurotransmisores causando efectos inhibidores, tanto de la liberación de neurotransmisores excitatorios como inhibitorios. Los cannabinoides exógenos imitan esta actividad; su efecto global es causar la inhibición persistente de la liberación de neurotransmisores desde los terminales nerviosos que expresan receptores CB<sub>1</sub>, por lo tanto, los cannabinoides exógenos interrumpen la actividad de modulación de los endocannabinoides. Experimentalmente se ha mostrado un efecto reducido de cannabis con posterioridad a la administración de bloqueador de receptor CB<sub>1</sub> (Iversen, 2003).

En el cerebro los endocannabinoides interactúan con sistemas de neurotransmisión como dopamina (DA), acetilcolina, GABA, noradrenalina y glutamato implicados en la patofisiología de la esquizofrenia (Schlicker y Kathmann, 2001). Los endocannabinoides modulan principalmente la neurotransmisión en neuronas presinápticas, donde se encuentran los receptores CB<sub>1</sub>. Los receptores de DA D2 (DRD2) y los receptores CB<sub>1</sub> se encuentran altamente co-expresados en el núcleo estriado y producen efectos opuestos en la regulación de la locomoción en ratones (Meschler y cols., 2000). Además, se ha evidenciado que la DA provoca la liberación transitoria de endocannabinoides en el área tegmental ventral

(Polissidis y cols., 2009) y se ha observado que la anandamida puede inhibir la liberación de DA en el cuerpo estriado (Murray y cols., 2013), actuando como un mensajero retrogrado.

En contraste, los cannabinoides exógenos como  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol y agonistas sintéticos  $CB_1$  aumentan la síntesis de DA en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (Iversen, 2003), lo que es relevante en el contexto del rol que se atribuye al exceso de DA en la vía mesolímbica en la generación de síntomas psicóticos (Schwartz y cols., 2013). Este mecanismo puede ser la base del aumento del riesgo de psicosis asociado a consumo de cannabis, así como la exacerbación de síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia.

Por otra parte, en relación a alteraciones cognitivas producidas por la cannabis, los cannabinoides exógenos se relacionarían con el deterioro de la memoria a corto plazo, a través de la inhibición de la liberación de GABA y glutamato en los circuitos del hipocampo, y con una reducción en los niveles de glutamato necesarios para activar el receptor NMDA, a su vez fundamental para el proceso de potenciación a largo plazo (Castle y Murray, 2008).

Los paralelismos señalados aquí sugieren que existen similitudes entre los efectos de la esquizofrenia y cannabinoides como el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol sobre la modulación de neurotransmisores y plantea la necesidad de conocer los mecanismos neurobiológicos implicados en el desarrollo de síntomas positivos y negativos en pacientes con esquizofrenia y su relación con el consumo de cannabis.

Por otra parte, se han encontrado niveles elevados de anandamida en líquido cefalorraquídeo de personas con esquizofrenia. Adicionalmente, un estudio post mortem de tejido cerebral, con diseño de casos y controles, encontró que las personas con esquizofrenia tenían una mayor

densidad de receptores  $CB_1$  en la corteza prefrontal en comparación con los controles (Ujike y Morita, 2004).

### NECESIDAD DE MODELOS Y ENDOFENOTIPOS PARA EL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA

La historia de las ciencias en general y la medicina en particular está plagada de eventos casuales, dependientes del azar y el modelo fisiopatológico de la esquizofrenia no es la excepción. La hipótesis de la disfunción del sistema DA como base neurobiológica de la EZ surgió a partir de la observación de que sujetos psicóticos dejaban de estarlo con fármacos antagonistas dopaminérgicos, estableciendo las directrices para poder profundizar en la farmacoterapia de esta enfermedad. Posteriormente el modelo explicativo de la esquizofrenia se ha ido complejizando mediante la observación de pacientes intoxicados con distintas sustancias como la fenciclidina (PCP) y la ketamina, y el efecto de estas sustancias a través de vías de neurotransmisión glutamatérgicas (Schwartz y cols., 2012).

Para profundizar en los mecanismos a la base de estas asociaciones se hacen necesarios otros modelos de estudio. Una aproximación válida al estudio de la neurobiología de la EZ ha sido el uso de modelos animales. De hecho, distintos modelos con distintos genes afectados permiten estudiar los distintos componentes de la enfermedad, pero desde luego no existe un modelo único que dé cuenta de todos los síntomas de la enfermedad (Arguello y Gogos, 2006). Por otra parte, con justa razón, diversos autores postulan que este cuadro es exclusivo del ser humano debido a que requiere de una alteración en las áreas del lenguaje propias de nuestra especie y que los modelos animales serían incapaces de reproducirlo en su totalidad (Tandon y cols., 2008), por lo que es necesario el estudio de los distintos aspectos de esta patología en seres humanos.

En estudios de neurobiología de la esquizofrenia en seres humanos, la definición de la enfermedad es una limitante para el estudio de esta patología (o espectro de patologías). Es decir, para profundizar en el conocimiento neurobiológico el primer problema aún no resuelto es cómo clasificar los pacientes en relación a la descripción de criterios diagnósticos (Tandon y cols., 2008). Por un lado, existe superposición entre distintas entidades nosológicas, como, por ejemplo, los trastornos del ánimo que también pueden cursar con psicosis y otras manifestaciones fenomenológicas asociadas. Por otro lado, distintos pacientes con EZ pueden tener distintas manifestaciones y evolución clínica. De ahí que algunos autores prefieran hablar de “las esquizofrenias”. Una solución frente a la complejidad y heterogeneidad de la EZ es reconocer y estudiar los endofenotipos de esta patología.

Los endofenotipos son estados intermedios entre la salud y enfermedad, que representan un único aspecto de la misma y no la conglomeración de toda la fenomenología descrita. Estos serían útiles para estudios genéticos porque tendrían una base genética más simple y podrían ser estudiados en familiares no afectados de los pacientes, por lo que aumentarían la potencia de los estudios genéticos (Walters y Owen, 2008). En línea con la identificación de fenotipos intermedios, en la actualidad el NIMH continúa elaborando una propuesta para reformular los diagnósticos en psiquiatría para los estudios de investigación. Este proyecto, conocido como Research Domain Criteria, busca establecer criterios biológicos desde marcadores sanguíneos hasta neuroimagenología, pasando por análisis de predisposición genética hasta registros electrofisiológicos (Insel y cols., 2010).

### **ENDOFENOTIPO PROPUESTO DE PSICOSIS CRÓNICA POR EXPOSICIÓN A CANNABIS**

Varios estudios han replicado la observación de que entre la población de adolescentes que con-

sumen cannabis existe un aumento del riesgo de presentar EZ más tarde en la vida. Sin embargo, los mecanismos que explican dicha asociación no están claros (Andreasson *et al.*, 1987; Castle, 2013). Resulta evidente que, a nivel poblacional, no todos los individuos que consumen cannabis desarrollan psicosis, por lo tanto, cabe suponer que existe un subgrupo de personas de mayor vulnerabilidad frente a estos mecanismos fisiopatológicos (Henquet y cols., 2008).

Por otra parte, existen en la actualidad modelos animales tradicionales que exploran esta diversidad de respuestas frente a distintos componentes de la droga, además de modelos que exploran la vulnerabilidad genética a desarrollar la enfermedad con la exposición a la droga y la vinculan con genes específicos como el que codifica la proteína neuregulina 1 (gen *NRG1*) (Arnold y cols., 2012).

En seres humanos los efectos agudos de los agonistas cannabinoides parecen estar modulados por factores genéticos. Algunos estudios han explorado la influencia de genes, principalmente aquellos que se han relacionado previamente con la fisiopatología de la esquizofrenia, con los síntomas psicóticos que se han descrito previamente como efecto de los cannabinoides (Sherif y cols., 2016).

La enzima catechol-O-methyltransferasa (COMT) juega un rol crítico en el control de la actividad de la DA en la corteza prefrontal. Una mutación común en el gen *COMT*, V(108/158)M, conlleva a una reducción significativa en la actividad de la enzima. Henquet y cols. (2006) han encontrado que los individuos con este polimorfismo tenían más síntomas psicóticos inducidos por THC, aclarando que no era el único factor de la variabilidad.

En el estriado, el control de la actividad dopaminérgica depende en gran medida del transportador de DA (DAT). Un polimorfismo del gen

*DAT1* se ha asociado con menor actividad del transportador y mayores niveles de DA en el estriado. Bhattacharyya y cols. (2012) reportaron que individuos con un alelo específico presentaban mayor sensibilidad a los efectos agudos del THC en cuanto a síntomas psicóticos.

Se ha estudiado también el efecto de otros genes en la modulación de los síntomas psicóticos presentados ante la administración de THC, incluyendo *AKT1* (Higuera-Matas y cols., 2012), *BDNF* (Decoster y cols., 2011) y el mismo *NRG1* (Boucher y cols., 2007).

Esta variabilidad genética en la repuesta de individuos sanos respecto a la vulnerabilidad a presentar síntomas psicóticos agudos transitorios inducidos por THC ¿es aplicable a la variabilidad observada respecto a la vulnerabilidad a presentar psicosis crónica inducida por THC?

En el presente trabajo se postula un fenotipo intermedio de “psicosis crónica por exposición a cannabis”, de características similares a la clasificación propuesta por Akiskal con respecto al espectro bipolar, específicamente la hipomanía asociada a antidepresivos (TAB III) y bipolaridad desenmascarada por uso de estimulantes (TAB III 1/2) (Akiskal y Mallya, 1987; Akiskal y cols., 2003).

Podría estudiarse entonces una fisiopatología distintiva y una susceptibilidad genética específica (Henquet y cols., 2008; Burns, 2013). Proponemos la búsqueda de variantes genéticas que se relacionen con esta mayor vulnerabilidad, considerando a la psicosis crónica gatillada por exposición a cannabis como un modelo de interacción específica entre genes y ambiente más allá de ser solo una patología dual. Podría ser este un endofenotipo particular, un subgrupo específico dentro del grupo de pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Esto podría contribuir a los estudios de las bases biológicas de los trastornos psicóticos, necesarios para avanzar hacia una clasificación psicopatológica con bases biológicas del espectro de las esquizofrenias y de las psicosis en general. Potencialmente, además, podría contribuir a identificar nuevas estrategias terapéuticas farmacológicas específicas, de acuerdo a la fisiopatología subyacente.

## REFERENCIAS

- Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF (2003). “Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II).” *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):65-74.
- Akiskal HS, Mallya G (1987). “Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications”. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23(1):68-73.
- Arguello PA and Gogos JA (2006). “Modeling Madness in Mice: One Piece at a Time”. *Neuron* 52, 179–196, October 5, 2006. DOI 10.1016/j.neuron.2006.09.023
- Arnold JC, Boucher AA, Karl T (2012). “The Yin and Yang of Cannabis-induced Psychosis: The Actions of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Rodent Models of Schizophrenia”. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 5113-5130.
- Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, Crippa JA, Kambeitz J, Prata D y cols. (2012): Preliminary report of biological basis of sensitivity to the effects of cannabis on psychosis: AKT1 and DAT1 genotype modulates the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on midbrain and striatal function. *Mol Psychiatry* 17:1152-1155.
- Boucher AA, Arnold JC, Duffy L, Schofield PR, Micheay J, Karl T (2007): Heterozygous

- neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* 192:325-336.
- Burns JK (2013). "Review article: Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence" *Frontiers in Psychiatry*, Vol 4, Art 128, Oct 2013. doi: 10.3389/fpsy.2013.00128.
- Castle, D. J. (2013). Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 medicine reports*. 5-1.
- Castle, D., Murray, R. M., & D'Souza, D. C. (Eds.). (2011). *Marijuana and madness*. Cambridge University Press.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT y cols. (2004): The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29:1558-1572
- Decoster J, van Os J, Kenis G, Henquet C, Peuskens J, De Hert M y cols. (2011): Age of onset of psychotic disorder: Cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:363-369
- Gage S, Hickman M, Zammit S. (2016): Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry* 79; 549-556.
- Grover S, Basu D (2004). "Cannabis and Psychopathology: Update 2004". *Indian J Psychiatry*. 2004 Oct-Dec; 46(4): 299-309. PMID: PMC2950948
- Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW (2001): Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 25:757-765
- Henquet C, di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM (2008). "Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis". *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 n°6, pp. 1111-1121, 2008. doi:10.1093/schbul/sbn108.
- Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M y cols. (2006): An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val(158)Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31:2748-2757.
- Insel T, Cuthbert B., Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P (2010). "Commentary, Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders". *The American Journal of Psychiatry*. Volume 167 Issue 7, July 2010, pp. 748-751.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126(6), 1252-1270.
- Lu HC, Mackie K (2016). An introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry* 79; 516-521.
- Meschler JP, Conley TJ, Howlett AC. (2000): Cannabinoid and dopamine interaction in rodent brain: effects on locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000 Nov;67(3):567-73.
- Morrison PD, Stone JM (2011): Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol elicits schizophrenia-like negative symptoms which are distinct from sedation. *Hum Psychopharmacol* 26:77-80.
- Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF y cols. (2009): The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood

- and cognitive functioning. *Psychol Med* 39:1607-1616.
- Murray, R. M., Paparelli, A., Morrison, P. D., Marconi, A., & Di Forti, M. (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(7), 661-670.
- Phillips, P., Johnson, S. (2001). How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36(6), 269-276.
- Polissidis A, Chouliara O, Galanopoulos A, Rentesi G, Dosi M, Hyphantis T, Marselos M, Papadopoulou-Daifoti Z, Nomikos GG, Spyraiki C, Tzavara ET, Antoniou K. (2010) Individual differences in the effects of cannabinoids on motor activity, dopaminergic activity and DARPP-32 phosphorylation in distinct regions of the brain. *Int J Neuropsychopharmacol.* 13(9):1175-91.
- Ranganathan M, D'Souza D (2006): The acute effects of cannabinoids on memory in humans: A review. *Psychopharmacology (Berl)* 188:425-444.
- Ranganathan M, Skosnik P, D'Souza D. (2016). Marijuana and Madness: Associations between Cannabinoids and Psychosis. *Biological Psychiatry* 79; 511-513.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 22(11), 565-572.
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM (2012). "Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia." *Front Pharmacol.* 2012 Nov 26; 3:195. doi: 10.3389/fphar.2012.00195.
- Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza D, Ranganathan M. (2016): Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biological Psychiatry* 79; 526-538.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008). "Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008. Part 3: Neurobiology". *Schizophr Res.* 2008 Mar;100(1-3):4-19. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.022.
- Ujike, H., & Morita, Y. (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *Journal of pharmacological sciences*, 96(4), 376-381.
- Walters JTR, Owen MJ (2008). "Endophenotypes in psychiatric genetics." *Guest Editorial, Molecular Psychiatry* (2007) 12, 886-890; doi:10.1038/sj.mp.4002068.

Correspondencia a:  
rodrigo.nieto.r@gmail.com

# Color y psiquiatría

## Color and Psychiatry

Pilar Catriful G.<sup>1</sup>, Camila Stuardo M.<sup>1</sup>

### RESUMEN

El color corresponde a una sensación subjetiva producto de la estimulación de mecanismos nerviosos visuales. Se pueden distinguir tres atributos del color: el tono, la saturación y el brillo. A través de las distintas teorías el color ha sido vinculado a los afectos desde hace siglos. Además, ha jugado un rol importante en la expresión simbólica de modo transversal en diversas culturas. Las obras artísticas realizadas por enfermos mentales han sido objeto de estudio y análisis en psiquiatría y el color fue uno de los elementos a analizar dentro del conjunto de la producción artística. Finalmente, el tema sobre cuáles deberían ser los colores adecuados para recintos hospitalarios ha sido tratado en algunas publicaciones; sin embargo, no existe evidencia suficiente para respaldar estas apreciaciones. Las indicaciones generales se encuentran poco definidas y se debe tener en cuenta la luminosidad del recinto así como también el color contemplado por el arquitecto al momento de diseñar la construcción.

**Palabras clave:** Medicina en el Arte, Salud Mental, Psiquiatría, Color, Percepción de color.

### ABSTRACT

Color corresponds to a subjective feeling that results from the stimulation of neural visual mechanisms. There are three attributes of color: hue, saturation and brightness. In several theories, color has been linked to affection for centuries. It has also played an important role in the symbolic expression transversely across cultures. Artistic works by mentally ill patients have been the subject of study and analysis in psychiatry, and color has been one of the elements analyzed within the set of artistic production. Finally, the issue of which should be the right colors for hospital compounds has been addressed in some publications; however, there is insufficient evidence to support these findings. General indications are poorly defined, but the brightness of the enclosure, as well as the color contemplated by the architect, should be taken into account when designing the hospital building.

**Keywords:** Medicine in Art, Mental Health, Psychiatry, Color, Color Perception

<sup>1</sup> Internas de medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## EL COLOR Y SUS CARACTERÍSTICAS

El color corresponde a una sensación subjetiva que se produce en un sujeto en respuesta a la estimulación de los mecanismos nerviosos del ojo generados por las distintas longitudes de onda de la luz. Son ondas visibles, aquellas que se encuentran dentro del espectro de luz blanca con longitudes de onda que van entre los 400 y los 700 nanómetros. El color percibido en un objeto corresponde a la luz que es reflejada por él; el resto del espectro es absorbido.

Se pueden distinguir tres atributos del color: el tono, la saturación y el brillo. El tono o matiz es la cualidad que define la mezcla entre los colores negro y blanco. Podemos diferenciar 2 tipos de tonos: los cálidos, que corresponden a rojo, amarillo y anaranjados, y tonos fríos como el azul y el verde. Con respecto a la saturación, esta se entiende como la pureza del color con respecto al gris, siendo dependiente de la cantidad de blanco que posea. Por último, el brillo corresponde a la intensidad del color y su capacidad de reflejar el blanco. Este varía al añadir negro o blanco, así, un tono es más claro o más oscuro (1).

## TEORÍA DEL COLOR

A continuación, realizaremos una exposición en orden temporal de algunos autores considerados relevantes en el desarrollo y evolución de la teoría del color.

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832) fue un poeta, novelista, dramaturgo y científico alemán. Su obra *Zur Farbenlehre* (*Teoría de los colores*) fue publicada en 1810. Podría considerarse como uno de los primeros autores en crear una teoría de colores y afectos. Este autor afirmó que los colores influyen en los estados de ánimo. Su análisis cromático incluye colores más o menos "positivos", los cuales se relacionan a colores cálidos o fríos. Así, los colores

cálidos alegran y estimulan, mientras que los fríos desaniman y generan tristeza. Posteriormente se interesó en comprender las reacciones humanas frente al color. Creó un triángulo en cuyos vértices se encontraban los colores primarios, mezclándose hacia su centro; de esta forma, conectó cada combinación de colores con ciertas emociones. Su investigación marcó el inicio de la psicología moderna del color (2).

Michel Eugène Chevreul (1786-1889) fue un químico de origen francés. Mientras ocupaba el cargo de director de empresa de tinturas textiles, inició el estudio sobre el color, lo que se tradujo posteriormente en su libro *De la loi du contraste simultané des couleurs* (*De la ley del contraste simultáneo de colores*, 1839). Trató de buscar los principios de funcionamiento del color para así lograr combinaciones más armoniosas en la creación de textiles. En su trabajo aportó el concepto de *contraste simultáneo*, que mostraba que un color daba a su color adyacente un matiz de color complementario. Como consecuencia, la yuxtaposición de colores que eran complementarios entre sí eran percibidos de manera diferente. Además, avanzó en el concepto de *mezcla óptica*, que se produce cuando 2 colores primarios se superponen dando lugar a un tono secundario. De este modo, sienta las bases de la teoría de los colores y del uso de colores complementarios (3) (4).

Ogden Nicholas Rood (1831-1902) fue un físico y pintor estadounidense que en 1879 publicó *Modern Chromatics*. Aquí afirmaba que en el ojo del observador se producía una mezcla cromática. Postuló que los colores llegaban al ojo como una luz compuesta de distintas longitudes de onda, y que luego se mezclaban para producir el tono que le correspondía al objeto. Sus estudios fueron ampliamente utilizados por corrientes impresionistas y neoimpresionistas y fue estudiado por pintores como Pizarro y Seurat (5).

## PSICOLOGÍA Y COLOR

Mencionaremos ahora el trabajo de algunos autores que han aplicado el color en la comprensión de la mente humana.

Max Lüscher (1923), psicólogo suizo, fue el creador del *Test de los colores de Lüscher* (1977), el cual tiene como base la elección cromática como indicador de ciertos rasgos de personalidad. Según Lüscher, la preferencia o rechazo de un color, cuando este es separado de su valor estético, es el reflejo de un estado mental, de equilibrio glandular o bien de ambas cosas. La psicología funcional cromática que se desprende del test de Lüscher, muestra que los colores tienen una estructura constante, por lo que permanece igual para todos los sujetos. De esto se desprende que cada color tiene un significado psicofisiológico independiente de los factores culturales y que cada persona responde frente al color de forma subjetiva (6).

Eva Heller (1948-2008) estudió sociología y psicología en la Universidad Libre de Berlín. Es considerada experta en teoría del color. Cuenta con diversos libros sobre color y sus implicancias culturales. En su libro *Teoría del color* (2004), mediante la consulta a más de 2.000 personas de toda Alemania, buscó establecer asociaciones de sentimientos con determinados colores. A través de este nos acerca a un nuevo concepto denominado *acorde cromático*, donde los colores estarían asociados a sentimientos o sensaciones definidas. Para ella un mismo color actúa en distintos momentos de manera diferente, esto debido a que ningún color aparece aislado, sino que se encuentran rodeados por otros colores. Un acorde está compuesto de un conjunto de 2 a 5 colores que resultan en un efecto particular, de esta forma, el acorde cromático determina el efecto del color principal (7).

Finalmente, es importante mencionar el trabajo de Hermann Rorschach (1884-1922), psiquiatra y

psicoanalista suizo, y su test de láminas proyectivas. Rorschach reflexiona sobre la importancia de los colores en las diversas culturas, por su importante carácter simbólico. Pueden simbolizar así elementos de naturaleza, divinidades o contener un valor religioso. Jung menciona que los colores expresan las principales funciones psíquicas del hombre: pensamiento, sentimiento, intuición, sensación. En el test de Rorschach una mayor respuesta al color se asociaría a una menor capacidad de control sobre los impulsos primitivos, al contrario de aquellos que se motivan más por la forma (2).

Rorschach en sus láminas utiliza el color rojo en algunas de ellas. Este color ha causado controversia en relación a su contribución en la valoración diagnóstica sobre la personalidad del sujeto. Se habla así de un "shock al color" y un "shock cromático", los cuales podrían diferenciarse siguiendo ciertas reglas al analizar el conjunto de láminas. Hay diversas opiniones sobre si diferenciar o no entre estos dos tipos de shock (8).

## PSICOPATOLOGÍA DE LA EXPRESIÓN: UNA MIRADA A LA CONTRIBUCIÓN DE PRINZHORN

Las obras artísticas realizadas por enfermos mentales han sido objeto de estudio y análisis desde los inicios de la psiquiatría y el color fue un elemento a analizar e interpretar dentro del conjunto de la producción artística.

En los años 1921 y 1922 se encuentran dos monografías sobre esculturas de enfermos mentales: W. Morgenthaler prescribe sobre "*el enfermo mental artista*" en 1921, mientras que Prinzhorn en 1922 publica "*escultura de los enfermos mentales, una contribución a la psicología y psicopatología de la creación artística*", este último construido con gran rigurosidad científica (9). Dada la importancia de su obra mencionaremos brevemente su trabajo (10).

Hans Prinzhorn (1886-1933) fue un psiquiatra pionero en el estudio de las producciones de arte de los pacientes psiquiátricos. Antes de ser psiquiatra, estudió en Viena historia del arte. Compiló entre 1890 y 1922 las obras producidas en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg, creando un “cambio importante en el tratamiento y la investigación del enfermo mental y concibiendo legitimidad estética a la creación de marginados sociales” (10). Desde su obra, las esculturas adquieren una importancia relevante en el análisis de la vivencia de la enfermedad del paciente siendo un “camino gráfico para la comprensión y la psicodinámica de la vivencia anormal, como expresión de lo oculto, no verbalizado y como instrumento de técnica terapéutica” (9). Prinzhorn no busca diagnosticar a los pacientes a través de sus dibujos, sino que propone un “sistema de pulsiones dominantes que pudieran servir de explicación consecuente con la representación psicótica”, destacando principalmente seis pulsiones: expresión, juego, dibujo ornamental, tendencia al orden, copia obsesiva y creación de sistemas simbólicos”. No define su estudio como un trabajo estético sobre el arte de sus pacientes, sino como un análisis de la producción de imágenes, a través del cual evaluaba distintos aspectos, entre ellos el color.

### **RECOMENDACIONES DE COLOR EN HOSPITALES GENERALES Y PSIQUIÁTRICOS**

El tema sobre cuáles deberían ser los colores adecuados para recintos hospitalarios ha sido tratado en algunas publicaciones, sin embargo, no existe evidencia suficiente para respaldar estas apreciaciones.

Respecto a los hospitales generales, Davies y Macaulay (1969) (11) proponen lo siguiente: “Se emite con frecuencia la opinión de que deben elegirse colores sedantes para los enfermos mentales, pero hay muchos argumentos en favor de un decorado atractivo y que despierte la imagi-

nación y la atención (...). El color empleado en los interiores sobre las paredes, los techos y los pisos forma parte del diseño del edificio y debe ser determinado por el arquitecto. La iluminación general de una habitación se modifica considerablemente por el tipo de color y es necesario que los colores se consideren simultáneamente con el diseño de las ventanas para lograr el mejor efecto. El color, por sí solo basta para transformar un ambiente deprimente o inquietante en otro tranquilo o agradablemente estimulante.”

Por otro lado, con respecto a los hospitales psiquiátricos, Davies y Baker (1963) (12) exponen que “En las salas destinadas a los enfermos mentales, la luz y el color deberán cambiarse con miras a cierto grado de variedad y contraste. La variedad y el contraste tienen un efecto estimulante, que en ningún caso puede conseguirse con una iluminación uniforme o un color neutro. El contraste nunca debe de ser excesivo; ciertas combinaciones de luz y color podrían provocar fenómenos de deslumbramiento debidos sobre todo a un contraste violento y no a la intensidad total de la luz o del color.”

Un ejemplo de la importancia del color en la implementación de recintos psiquiátricos podemos encontrarlo en el trabajo realizado en el hospital de día del Sótero del Río. Cordero Briceño (2009) (13) en su memoria de título amplía las condiciones espaciales en salud mental, las que deben considerar al espacio como un “medio conductor de motivaciones”, con un manejo de color, texturas, iluminación y otras variables del diseño arquitectónico ambiental fundamental. En este trabajo, la autora fundamenta su elección de colores en la cromoterapia, escogiendo como colores fundamentales el azul, el amarillo y el verde. Busca así una armonía tanto en diseño de interiores –color junto a iluminación como medios transformadores de habitaciones para conseguir atributos como tranquilidad y relajación– como de exteriores –colores en sintonía con ambiente y localización de la construcción.

Conjuga así materialidad, color, vegetación y luz para conseguir una adecuada estimulación sensorial (vista, oído, tacto, olfato, cobijo y calidez). Sus ideas fueron aplicadas en este recinto.

## CONCLUSIÓN

El color puede definirse desde una perspectiva física e involucra una serie de atributos que le otorgan sus características. Al analizar las distintas teorías de color que se han mencionado en este texto, nos podemos dar cuenta que ha existido una vinculación entre afectos y color desde épocas remotas. Además, el color se ha utilizado como una variable a considerar dentro del estudio del paciente psiquiátrico y el análisis de su producción artística, destacándose el aporte de Prinzhorn como uno de los padres de la psicopatología de la expresión.

Por otro lado, desde el punto de vista de la psicología, ha sido usado como medio de exploración de la personalidad, entendiéndose como un fenómeno cultural, buscando la relación entre color y determinados afectos.

Finalmente, analizando recomendaciones de color en el contexto hospitalario, podemos concluir que existe conciencia de la cualidad del color a utilizar en estos recintos, sin embargo, las indicaciones generales se encuentran poco definidas. Se puede desprender de estas que se deben considerar entre otras características la luminosidad y el color contemplado por el arquitecto al momento de diseñar la construcción.

## REFERENCIAS

1. Nociones básicas de teoría del color. Cuaderno 2. Netdisseny diseño industrial. Disponible en: <http://repositorial.cuaed.unam.mx:8080/jspui/bitstream/123456789/1901/1/teoria-del-color.pdf>.
2. Guimón, J. Color y Psiquiatría. Avances en Salud Mental Relacional/Advances in relational mental Health. Órgano Oficial de expresión de la Fundación OMIE. Revista Internacional On-line/An International On-line Journal 2006, 5.
3. Sosa, Julia. Cátedra de sistema de color del profesorado de artes visuales del Instituto superior Santa Ana, Buenos Aires, Argentina. Disponible en <http://catedradesistemadecolor-sosa.blogspot.cl/2011/12/contraste-simultaneo-de-color.html>.
4. Material de consulta. Departamento de educación y acción cultural. La aventura impresionista. Museo de Bilbao. Disponible en: [https://www.museobilbao.com/uploads/actividades\\_educacion/archivopdf\\_es-124.pdf](https://www.museobilbao.com/uploads/actividades_educacion/archivopdf_es-124.pdf)
5. Fernando J. de la Cruz Pérez. Newton, Helmholtz, Chevreul, Rood y Seurat. La ciencia y el neoimpresionismo. Artículo publicado en vv.aa., Nunca perder lección, C. IV, 2007. pp. 83-96.
6. Leonardo Aguirre A. Estudio comparativo entre el test abreviado y el test completo de los colores. Límite, revista de Filosofía y Psicología. 2006, 1: 159- 174.
7. Eva Heller. Psicología del color. Cómo actúan los colores sobre los sentimientos y la razón. Barcelona: Editorial Gustavo Gilli, 2004.
8. Jiménez F, De Diego R. y Sánchez G. Color rojo y test de Rorschach (Red color and Rorschach test). Rev. Psiquis, 1994, 15: 35-45.
9. Wv Baeyer, H. Hafner. Psicopatología de la Expresión: Una colección Iconográfica Internacional. La fundamental contribución de Prinzhorn a la Psicopatología de la creación Artística. Editorial Sandoz, 1964.

10. Sánchez Moreno Iván, Ramos Díaz Norma. Sueños rotos de la ciencia: El legado de Hans Prinzhorn. Rev. Historia de la Psicología 2006 27: 89-96.
11. Davies L, Macaulay R. Planificación y Administración de Hospitales. Organización panamericana de la salud, oficina sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 1969.
12. Baker A, Davies L. Cuadernos de Salud pública nº1: Servicios psiquiátricos y arquitectura. OMS. Ginebra 1963.
13. Cordero Briceño M. Memoria de título "Hospital de día psiquiátrico" 2009. Profesor Guía José Covacevic. Facultad de Arquitectura y Urbanismo, Universidad de Chile.

Correspondencia a:  
pilar.acg@gmail.com

# Fernando Oyarzún Peña y la psiquiatría antropológica

---

## Fernando Oyarzún Peña and the Anthropological Psychiatry

---

Enrique Escobar M.

### RESUMEN

El Dr. Fernando Oyarzún Peña, luego de estudiar medicina en la Universidad de Chile y de especializarse en psiquiatría, dedicado a la carrera docente alcanzó el título de profesor extraordinario trabajando en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile durante 14 años. En ese momento aceptó la invitación de la Universidad Austral para encargarse de la psiquiatría. Fue allí donde fundó el Instituto de Neurociencias y desarrolló a través de varios libros su teoría de una antropología médica, culminando en el último con su proposición de la persona ética y sus dos polos: la personalización-despersonalización y la estructura significativa estimativa-valorativa en la relación interpersonal.

**Palabras clave:** Oyarzún, psiquiatría antropológica, antropología médica, persona ética

### ABSTRACT

Dr. Fernando Oyarzún after studied Medicine in the Chilean University he specialised at psychiatry and he dedicated to Academic Career in the same Psychiatric Clinic on the Chilean University during 14 years following Extraordinary Teacher. At this moment he accepted the invitation of Austral University of Valdivia and he wrote various books about his theory of one Medical Anthropology culminating on the last with his proposition about the idea of the ethical person and his two support: personalization - depersonalization and the significant stimulating - important on the interpersonal structure

**Keywords:** Oyarzun, anthropologic psychiatry, medical anthropology, ethical person

Arturo Ureta 1511, Vitacura, Santiago Chile.

## INTRODUCCIÓN

Al iniciar este trabajo acuden a mi mente gratos recuerdos relacionados con el profesor Oyarzún. Cuando entré a medicina mi intención junto a tres recordados compañeros de esos tiempos fue que seríamos cirujanos, hecho que se cumplió en los otros tres. Por eso mismo fuimos ayudantes de anatomía en la cátedra del profesor Gustavo Jirón durante tres años. Sin embargo, al conocer en quinto año la psiquiatría y especialmente al conocer a los profesores Ignacio Matte, Fernando Oyarzún y Guido Solari mi decisión fue definitivamente que sería psiquiatra. A pesar de lo anotado optamos con mi compañera Gabriela Rayo, mi esposa, iniciar nuestra vida profesional como médicos generales de zona, actividad que cumplimos en Loncoche durante cuatro años. Ahora bien, antes de titularnos, consulté al Dr. Oyarzún, pues aparecieron síntomas que si bien en esa época fueron diagnosticados como parte de una neurosis del carácter, la evolución demostró que soy portador de una enfermedad afectiva. La iniciación de un primer intento de tratamiento se deshizo, pues mejor de salud con mi esposa acudimos en 1966 a Loncoche y no supe más del Dr. Oyarzún. Grande fue mi sorpresa cuando me enteré que el Dr. Oyarzún se había trasladado a la Universidad Austral, donde cumplía funciones que más adelante destacaremos. En todo caso, lo visitamos un par de veces y fue muy grato para todos. Por lo expuesto, este artículo tiene una connotación especial, donde el autor es contemporáneo al personaje estudiado, hecho que a juicio de una corriente histórica contemporánea no me inhabilita como hubiera sucedido años atrás. Así existen historiadores como Gonzalo Vial, tradicionalista, y Gabriel Salazar, con un visión contemporánea, asunto que sucede también en el extranjero teniendo como ejemplo a Jacobo Burckhard y Eric Hobsbawm. Cumplida esta introducción pasamos a desarrollar el meollo del trabajo (1, 2, 3, 4).

## DESARROLLO

Don Luis padre del doctor Fernando Oyarzún, trabajó como empleado bancario y pequeño agricultor, mientras que su madre, doña Hortensia, se encargó de la vida doméstica en Santa Cruz. El Dr. Oyarzún nació en Santa Cruz el 25 de mayo de 1924. Fue el menor de tres hermanos. Luis, el mayor, fue profesor de filosofía y escritor; el segundo fue empleado bancario. Ambos fallecieron. Sus estudios primarios los realizó en la Escuela Pública de Santa Cruz, recordando con cariño a su profesor don Gilberto Valenzuela. Las humanidades las cursó en el Internado Nacional Barros Arana gracias a una beca, tal como su hermano Luis. Ambos fueron alumnos muy destacados y Fernando mereció el premio al mejor compañero en dos oportunidades. Fernando es viudo con cuatro hijos, tres hombres y una mujer. El mayor es psiquiatra, el segundo es antropólogo, el tercero empleado y su hija es dueña de casa (5). No ha participado en religión ni política. Estudiando medicina en la Universidad de Chile, su vocación por la psiquiatría despertó cuando cursó en quinto año esa asignatura con el profesor Ignacio Matte Blanco. De los profesores de medicina destaca a los Drs. Eduardo Cruz-Coke, Benjamín Viel y a Rodolfo Armas Cruz. De los intelectuales que influyeron en el profesor Oyarzún destaca a Jorge Millas, filósofo, Luis Oyarzún, su hermano filósofo y escritor, y a don Félix Schwartzmann, también filósofo.

De este modo inició su formación en 1952, aún en el antiguo Departamento del Hospital Psiquiátrico, actual Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, trasladándose a la moderna Clínica Psiquiátrica Universitaria en 1955, donde terminó la especialización, contratándose ahí mismo, donde permaneció hasta 1966 cuando con 14 años de su carrera académica, incluido el proceso psicoanalítico realizado durante cinco años con el Dr. Carlos Whiting en el Instituto de Psicoanálisis Chileno y los exámenes correspondientes fue nombrado profesor extraordina-

rio. Esta fue una época para los miembros de la Clínica, de acuerdo con la información que he podido conocer, brillante, rica por las condiciones laborales como por la formación dirigida por el Jefe, el Dr. Ignacio Blanco y sus numerosos ayudantes (6). Importante de mencionar es que gracias a la flexibilidad y disposición del profesor los miembros, aunque vivían la experiencia terapéutica y docente del psicoanálisis, no estaban obligados a transformarse en psicoanalistas, sino que, por el contrario, podían optar por otras escuelas, realizar investigación clínica aplicada como la terapia de grupo psicoanalítico con Ramón Ganzaraín y Hernán Davanzo, el conductismo en sus dos formas, la reflexológica pavloviana y la cognitivo conductual con Sergio Peña y Lillo, la orientación Gestáltica con Adriana Schnake, la investigación parasicológica con Brenio Onetto, etc. Esta época termina con la abrupta e inesperada renuncia en 1966 del profesor Matte después de 17 años dedicados a la institución universitaria y su traslado junto con su familia a Roma, donde continuará su actividad investigadora y clínica hasta su fallecimiento (6). Según Hernán Davanzo varios psicoanalistas habían abandonado la clínica antes de la renuncia de Matte, lo que junto a otros factores como su interés por disponer de más tiempo para sus estudios y por la atracción por Italia fueron decisivos para esa decisión (7). Como se sabe lo sucedió el profesor Armando Roa, de orientación fenomenológica, acompañado por algunos colegas ya formados y los becados asignados a la clínica, la que pronto será solo la sede del Dpto. de Psiquiatría Norte pues como consecuencia de la reforma universitaria se deshace la gestión monolítica de las facultades apareciendo el gobierno tripartito. Surgen los departamentos psiquiátricos independientes y con distintos profesores, de modo que el profesor Roa tiene reconocimiento como titular solamente en el Área Norte (8). El Dr. Roa llegó a la clínica en 1967 como profesor titular, donde aún residía el psicoanalista Dr. Hernán Davanzo, el conductista

Dr. S. Peña y Lillo y un grupo más jóvenes de becados.

El profesor Roa, hombre intelectual reconocido, elocuente, culto y docto además de la psiquiatría en la filosofía, y en fin en la cultura universal. Roa, con una formación en neurología y psiquiatría importante, aprendió la orientación alemana clásica de E. Kraepelin, K. Jaspers, E. Bleuler, etc. pero insatisfecho por los resultados derivó en la fenomenología y el existencialismo, donde se estudian las esencias y las vivencias más allá del síntoma mórbido que llamó método clínico fenomenológico, que le llevaron a precisar mejor los síntomas psicopatológicos, algunos novedosos, y las enfermedades. En sus últimos años se dedicó a la bioética, ciencia que estaba en sus albores (9).

Volviendo al profesor Oyarzún, naturalmente que no fue ajeno a la pérdida de su inolvidable maestro Matte, jefe, amigo y compañero de trabajo, sin embargo, un nuevo destino lo llevaría a aminorar el dolor que sentía. En efecto, en 1966 la Universidad Austral le ofreció un cargo de alta responsabilidad: hacerse cargo como profesor de la especialidad en la nueva Escuela de Medicina de la Universidad Austral. En realidad se trataba de crear un Instituto de Psiquiatría que junto al Instituto de Neurología formaran ambos el Instituto de Neurociencias. En esas circunstancias después de 14 años en la Universidad de Chile el profesor Oyarzún llegó a la Universidad Austral en 1967 para iniciar la tarea que había aceptado. Ahí ha creado el Instituto de Neurociencias por la unión del Instituto Psiquiátrico y el Instituto Neurológico. Desde esa fecha hasta la actualidad, ya jubilado, continúa asistiendo a reuniones académicas y publicando varios libros, entre ellos, el último *Idea de la persona ética* que luego comentaremos. Consultado el Dr. Hernán Benítez, antiguo becado y discípulo del profesor Oyarzún, que ya cuenta con 90 años, afirmó que está "fresco como una lechuga" y asiste a algunas reuniones académicas.

Por último, queremos destacar el paralelo entre maestro y discípulo, pues se forman y luego se diferencian abandonando ambos su madre nutricia, la U. de Chile, y en otro sitio terminan sus aportes. A decir verdad podría uno afirmar que el Dr. Oyarzún se identificó con su profesor y buscó “neutralizarlo” y “superarlo” proponiendo una versión distinta para la ayuda al enfermo mental. Cabe señalar que ambos amplían su particular visión del acto terapéutico y escriben varios libros y artículos basados en sus respectivas teorías (10).

El aporte escrito más importante de Oyarzún se manifiesta en sus textos editados desde 1977 hasta 2009 (11, 12, 13, 14, 15, 17). Para ilustrar su obra hemos elegido su último libro, *La idea de la persona ética*, publicado en 2009, texto que de acuerdo al autor es una profundización de sus escritos anteriores y no una simple reedición. Por lo demás en este, el autor, como parte del contenido, expone aspectos de su propia biografía, como su convicción sobre la teoría de la idea de la persona ética, como él dice en el subtítulo “Significado de lo personal humano y de lo ético concreto: contribución al humanismo y a la vigencia de una ética concreta en el convivir humano”.

Comenzaremos por atender a la introducción a cargo del Dr. Héctor Pelegrina Cetrán, psiquiatra de prestigiosa orientación antropológica, amigo y compañero de trabajo de Oyarzún un tiempo en la Universidad Austral, que nos ayudará a adentrarnos en el meollo del libro de Oyarzún. El Dr. Pelegrina afirma que el texto en torno al “tema” de Oyarzún obliga a centrarnos “en el eje de la “idea de la persona”, que nos permitirá explicitar el significado conceptual, cuanto el sentido personal del nuevo tratamiento de la idea de persona de Oyarzún en el contexto narrativo y pragmático de la conducta. Después de precisar “la evolución del concepto de persona –desde la filosofía idealista del siglo XIX, como constructor de la realidad con representaciones

abstractas a una presentación del ser humano en el siglo XX– como una existencia concreta encarnada, realizándose en sus interacciones pragmáticas en y con el mundo fáctico, a través de encuentros comunicativos, constituyentes tanto del uno como de lo otro y del otro”. A este propósito afirma Pelegrina que Oyarzún esté siempre recordándonos en el carácter “concreto” de la persona, presente en su singularidad, a través de su expresión fisiognómica. Esta es la muestra que la personal del observador debe ser siempre un observador participante y no un observador frío y distante, ajeno a lo observado, propio de la epistemología de los siglos XVIII y XIX. El “encuentro” central en la antropología filosófica y cultural de la actualidad y en la psicopatología y psiquiatría contemporánea es fundamental en la obra de Oyarzún no como una mera relación entre dos personas ya constituidas, sino como encuentro que personaliza a ambos miembros. Si por el contrario se trata de una relación impersonal, despersonaliza a ambos miembros con el riesgo de una intervención iatrogénica del explorador sobre el explorado.

Pelegrina destaca de su propia experiencia con Oyarzún la patentización de la praxis pedagógica de la personalización, puesta en marcha por el propio modo personal de “encuentro amoroso” que caracteriza esencialmente la vida de Fernando. Por último, Pelegrina destaca el grado de honestidad, valentía y coraje existencial, al entregar algunos antecedentes biográficos que lo muestran proponiendo tal inclusión la ejemplificación en primera persona, de un proceso de personalización (16).

Entrando a continuación a describir un resumen del último libro publicado en 2009 vemos que este está dividido en tres partes con sus respectivos capítulos. En la Introducción deja sentado que su orientación antropológica ha ido madurando y manifestándose en los escritos previamente publicados, sostenida por la enseñanza junto a la reflexión antropológica. También des-

taca que desde el punto de vista epistemológico, el papel de principio heurístico desempeñado por la idea de persona humana, persona ética, que son motivos de estudio y de manera concreta ayudan a quienes consultan por cualquier padecimiento somático o mental (17).

Veamos ahora algunos aspectos de los contenidos: en la primera parte concluye que la idea de la persona considera aceptar de manera más plena como centro antropológico y epistemológico la idea de la persona ética. Tal planteamiento surge de la observación entre el sujeto humano con la realidad, especialmente desde el acto médico, básicamente de la relación consultante-médico, donde el primero, dueño de su dignidad, debe ser respetado y el médico más aún si es estudiante que necesita de una ayuda formativa docente, ambos deben ser tratados como personas con sus respectivas demandas. Ahora bien, si se acepta que todo ser humano es incompleto y dependiente, necesitados ambos de la ayuda personalizadora adquiere vigencia la dialéctica personalización-despersonalización extensibles a otras relaciones como padre-hijo, profesor-alumno, esposo-esposa, etc., advirtiendo que todas estas acciones son fundamentalmente éticas; que al realizar los respectivos actos intencionales se configura la persona ética. Continuando en los capítulos siguientes va desarrollando la relación interhumana (interpersonal) que en el acto médico, especialmente en el proceso psicoterapéutico, se acentúa como requerimiento básico el ser para el otro. El otro con su adecuada forma de ser constituye a uno y otro en un ser personal ético. Afirma que los convocantes, en cada uno con su forma de ser—desde, hacia y para el otro—conforman dice un “acto-proceso” distinto a una relación de causa-efecto. De este modo con las dos polaridades: lo personal y lo ético configuran una realidad significativa que si no se constituye dando paso a una relación despersonalizadora capaz de ser iatrogénica, hecho que se aprecia en las historias de los pacientes con carencia de relaciones per-

sonalizadoras éticas. Termina la primera parte describiendo los diferentes aspectos constitutivos de la estructura personal, considerando que la génesis de la idea de persona ética no es un ente substancial (esencial). Ni lo personal ni lo ético son realidades substanciales. Es la relación concreta con la presencia expresiva, significativa del otro lo que permite la configuración significativa de este, del uno y del nosotros, es decir la personalización de todas y cada una de las estructuraciones. Estas, aquí solo las citamos: la expresividad personal, la conciencia personal, el cuerpo personal, el ánimo personal, la biografía personal, la dialéctica de lo percibido-imaginado, los sentimientos y emociones personales, la anormalidad y normalidad personales, el carácter personal normal y anormal. Concluye afirmando que la persona ética, núcleo epistemológico, ha suministrado el adjetivo “personal” a los tópicos desarrollados con el consiguiente cambio de la naturaleza significativa de cada una de las estructuraciones junto a adquirir una mayor movilidad dialéctica. Así se enriquecen al recibir un componente significativo vivo, corporeizado, al cual Oyarzún nomina “significado estimativo-valorativo personal propiamente dicho. En su opinión este es el aporte principal de su orientación antropológica que estaría ausente en otras visiones psicoantropológicas. Esto último supone Oyarzún es porque no han dispuesto de una idea operante, teórica y prácticamente de lo personal humano como principio heurístico.

A continuación en las dos siguientes partes se verán los alcances y las aplicaciones que a su juicio posee su aporte.

La segunda parte que consta de nueve capítulos. Aborda situaciones interhumanas, donde está vigente la postulación de la idea de lo personal humano normal y anormal y ligadas a la persona ética descrita por el profesor Oyarzún. De este modo, va revelando su proposición en el acto personal (interpersonal) donde aceptada la insuficiencia del ser humano individual ambos

individuos logran superar y alcanzar la personalización en una realidad ética, mediante el acto relacional de significado estimativo-valorativo con el otro que Oyarzún denomina “dialéctica personalizadora básica”. Una, continúa Oyarzún, interrelación especial es el acto médico, muy destacada en el proceso psicoterapéutico, donde el médico ha adquirido el compromiso de resolver, aprovechando su conocimiento, satisfacer la necesidad del paciente. Este además ve al otro como una configuración significativa, densamente impregnada de sentido ético a quien confiere la capacidad de satisfacer su necesidad médica. En ambos se produce una forma de personalización y recalca el profesor que aquí existe el mayor riesgo de despersonalización con la consiguiente iatrogenia por una inadecuada acción médica, lo que involucra un componente antiético, que no cumple con el primer principio de una atención médica, cual es no provocar daño.

La tercera parte se trata de conferencias y presentaciones en la Academia de Medicina del Instituto Chile y congresos que Oyarzún avisa que hay temas repetidos donde se refiere a materias ya estudiadas.

Comienza por reflexionar acerca del encuentro-desencuentro personal, afirmando que el primero constituye una estructura significativa interpersonal que está en relación con la normalidad, sinónimo de personalización para Oyarzún cuando este es satisfactorio y cuando hay anormalidad (sinónimo de despersonalización); es insatisfactorio, no integrativo. Lo expuesto lo lleva a mencionar la dialéctica personaje y persona que en el encuentro personal permite el tránsito transformador del personaje a persona, hecho central del encuentro psicoterapéutico; luego alude a la amistad, el amor humano, el amoroso-sexual, en la tortura, en el trastorno depresivo, consideraciones sobre la conciencia, la persona humana y el dinamismo de formas y estructuras, etc.

Para terminar el libro voy a citar que el profesor hace un análisis de su propia biografía desde el punto de vista antropológico pasando la infancia, detallando que una actitud estimativa-valorativa negativa por las conductas de sus padres, el padre consumidor excesivo de alcohol y una violencia celotípica apareciendo violencia secundaria hacia todos y la madre mostrando un descuido, pues Oyarzún no era el preferido (el profesor precisa que ya más adulto pudo superar con sus padres una relación más adecuada). Sin embargo, tiene unos profesores que le generan imágenes positivas y mayor valoración, que aumenta estando ya en la universidad, sobre todo al elegir psiquiatría y conocer a Ignacio Matte Blanco, personaje que admira y con razón lo estimula a iniciar su formación docente alcanzando el título de profesor extraordinario. Como sabemos, el colega pasó a la Universidad Austral, donde su énfasis en conocer, respetar y a poyar al otro, sea paciente, colega, estudiante, etc. lo llevan progresivamente a ir creando la teoría del ideal de la persona ética.

Por último, vamos a citar algunas distinciones que ha recibido el profesor Oyarzún. En 1984 realizó en España su año sabático, obteniendo en Madrid la beca para profesores sabáticos. En 1986 es nombrado miembro honorario de la Sociedad de Psiquiatría del Sur, y en 1993 adquiere la categoría de profesor catedrático de la Universidad Austral. En 1999, la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile lo designa maestro de la psiquiatría chilena. En 2001, la Universidad Austral lo distingue con el premio “Jorge Millas” y en 2008 la misma casa de estudios lo nombra profesor emérito.

## REFERENCIAS

1. Vial G. Historia de Chile, Vol. 1, Tomo 11981-1973 Zig-Zag, 2ª edición, Santiago, Chile. 1981.

2. Salazar G, Pinto J. Historia Contemporánea de Chile, Volumen 1, Lom Ediciones, Santiago, 1999.
3. Burckhardt J. Historia de la Cultura Griega, Volumen 1. Editorial Iberia, Madrid, 1964.
4. Hobsbawm La Historia del Siglo XX Grijalbo Mondadori, 1998, Buenos Aires, Argentina.
5. Oyarzún F. Biografía en Encuesta Personal 2014
6. Escobar E Ignacio Matte Blanco (1908 - 1998) y el Organizador del Psicoanálisis Chileno Rev. Psiquiatría y Salud Mental 39(2): 90-94, 2013.
7. Hernán Davanzo Entrevista el 17 de Junio de 2014
8. Rosenblitt J. La Reforma Universitaria Chilena en [www.memoriachilena.cl/archivo2/pdf/CM001415pd](http://www.memoriachilena.cl/archivo2/pdf/CM001415pd) registrado 16 de Mayo de 2015
9. Palavicini J Los Aportes del Profesor Armando Roa Rebolledo a la Psiquiatría Chilena en Huellas y Presencia de Amanda Fuller Editora 2002 Tomo IV Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago.
10. Ojeda C Ignacio Matte Blanco, Juan Marconi: Tres creadores de la Psiquiatría Chilena. Revista Chilena de Neuropsiquiatría 2001;39(3): 183-193
11. Oyarzún F. Una Concepción Médica de la Persona, Santiago: Ediciones Paulinas 1977
12. Oyarzún F La Persona Humana y la Antropología Médica, Santiago: Editorial Universitaria 1982
13. Oyarzún F. La Persona, la Psicopatología y Psicoterapia Antropológicas, Santiago: Editorial Universitaria, 1992
14. Oyarzún F. La Persona Normal y Anormal y la Antopología medica. Valdivia: Uniprint; 1998.
15. Oyarzún F. Idea Médica de la Persona. La Persona Ética como Fundamento de las Antropológicas y de la Convivencia Humana. Santiago: Lom 2005
16. Peregrina H. Prólogo. En: Oyarzún Fernando. La idea de la persona ética. Valdivia: Universidad Austral de Chile: 2009
17. Oyarzún Fernando. La idea de la persona ética. Valdivia: Universidad Austral de Chile: 2009

Correspondencia a:  
dreescobarm@gmail.com



# Efectos secundarios oculares por uso de topiramato

## Ocular side effects of topiramate

Simón Castro G. <sup>1</sup>, Catalina Maturana A. <sup>1</sup>, Tamara Galleguillos U. <sup>2</sup>

### RESUMEN

El topiramato es un fármaco utilizado en múltiples áreas de la medicina. En psiquiatría tiene amplio uso, en trastornos alimentarios, trastorno bipolar y adicciones. Sus reacciones adversas más frecuentes dicen relación con desmedro reversible de funciones cognitivas, así como baja del apetito, efecto colateral muchas veces útil en algunos pacientes. Una reacción poco frecuente, pero de considerable gravedad, son los efectos secundarios oculares: glaucoma agudo de ángulo cerrado y miopía transitoria. Se describe con mayor detalle su etiología, cuadro clínico y manejo, con el objetivo de alertar al médico en la prevención y el tratamiento precoz de este cuadro.

**Palabras Clave:** Topiramato, Glaucoma de ángulo estrecho, Reacción adversa.

### ABSTRACT

Topiramate is a drug used in many areas of medicine. In psychiatry it has wide application, in eating disorders, bipolar disorder and addictions. Their most common adverse reactions are related to reversible decline of cognitive functions and low appetite, often useful side effect in some patients. The ocular adverse effects may be rare, but serious: closed-angle glaucoma and secondary myopia. This paper described in greater detail etiology, clinical features and management, in order to alert the physician in the prevention and early treatment of this condition.

**Keywords:** Topiramate, Angle closure glaucoma, Side effect.

<sup>1</sup> Médico cirujano general, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Médico psiquiatra adultos. Unidad de Apoyo Psicológico Estudiantil, Universidad Católica. Santiago de Chile.

## INTRODUCCIÓN

El topiramato es un fármaco utilizado en diversas áreas de la medicina. En sus inicios fue conocido por sus propiedades anticonvulsivantes, siendo aprobado el año 1996 por la FDA en el tratamiento de la epilepsia, como monoterapia para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas y parciales con o sin generalización, y como un fármaco adyuvante en el síndrome de Lennox-Gastaut. El año 2004 el mismo organismo aprobó su uso para la profilaxis de migraña, y desde ese entonces se ha sugerido en la literatura una amplia gama de indicaciones, entre ellas la de diversas patologías psiquiátricas (1, 3).

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El topiramato se clasifica como un monosacárido derivado de sulfamidas y se utiliza únicamente por vía oral. Presenta un peak plasmático a las 2-3 horas, alcanzándose una dosis estable plasmática, en pacientes con función renal normal, a los 4-8 días de uso. Topiramato se absorbe en forma rápida, no posee un extenso metabolismo hepático y produciría al menos seis metabolitos formados por hidroxilación, hidrólisis y glucoronización, detectados e identificados en plasma, orina y heces de humanos. Dichos metabolitos no constituyen más del 5% de la dosis administrada y se excreta alrededor del 70% de la misma sin cambio por la orina. El topiramato posee una vida media promedio de 21 horas (1, 2).

Acerca de su farmacodinamia, no están dilucidados todos sus mecanismos de acción, pero se piensa que los principales corresponden a:

- Bloqueo de canales de sodio y calcio dependientes de voltaje e hiperpolarización de las corrientes de potasio, con lo cual reduce la duración de las descargas anormales y el número de potenciales de acción dentro de cada descarga.
- Aumento de la actividad del neurotransmisor inhibitorio gamma-aminobutirato (GABA) en los receptores GABA-A, aumentando la frecuencia con la que el GABA activa sus receptores.
- Inhibición de la transmisión excitatoria antagonizando ciertos tipos de receptores de glutamato. Específicamente antagoniza la capacidad del kainato para activar receptores de glutamato de tipo no NMDA (kainato/AMPA).
- Inhibición de la acción de isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica (1, 3).

## INDICACIONES DEL TOPIRAMATO

Hay literatura suficiente para asegurar la efectividad del topiramato como fármaco coadyuvante en epilepsia (4), sin embargo, sus indicaciones se amplían a otros ámbitos de la neurología, tales como prevención de migraña (5) y dolor neuropático (6).

En psiquiatría el topiramato es utilizado en el tratamiento de trastorno bipolar (7, 8), trastornos del control de impulsos (tricotilomanía, juego patológico) (9, 10), descontrol de impulsos en paciente con personalidad limítrofe (11), trastornos alimentarios, como bulimia y trastorno por atracones (12, 15), y adicción a alcohol y cocaína (16, 17). Además comúnmente se utiliza en la baja de peso, uno de sus efectos colaterales, en pacientes psiquiátricos crónicos con indicación de fármacos que estimulan el aumento de peso (18).

## REACCIONES ADVERSAS

Como todo fármaco alopático, el topiramato no está exento de efectos secundarios. La mayoría de los estudios clínicos han sido realizados en pacientes epilépticos y existirían ligeras diferen-

cias de frecuencia de las reacciones adversas entre niños y adultos. Algunas serían dosis dependientes y otras idiosincráticas.

En un estudio en población adulta de 1.757 pacientes tratados con topiramato en dosis de 200 a 1.600 mg/día, un 28% de los pacientes discontinuó el fármaco, siendo las reacciones más frecuentes: enlentecimiento psicomotor (4.0%), problemas de memoria (3.2%), fatiga (3.2%), confusión (3.1%), somnolencia (3.2%), problemas de concentración/atención (2.9%), anorexia (2.7%), depresión (2.6%), mareo (2.5%), baja de peso (2.5%), nerviosismo (2.3%), ataxia (2.1%) y parestesia (2.0%) (3, 19).

### EFFECTOS SECUNDARIOS OCULARES

Las complicaciones oftalmológicas más conocidas secundarias a topiramato son la miopía transitoria y el glaucoma agudo bilateral de ángulo estrecho. Muchos fármacos de acción sistémica pueden causar glaucoma, pero el hecho de que sea bilateral lo hace muy poco frecuente. Se ha informado de otras sulfonamidas que pueden causar un síndrome clínico similar como la acetazolamida, sulfasalazina, hidroclorotiazida e indapamida (20, 21).

El primer reporte de glaucoma agudo bilateral de ángulo cerrado relacionado con topiramato fue publicado en el año 2001. La serie mayor de casos de glaucoma relacionado con el uso de topiramato recoge 83 casos de glaucoma bilateral y solo 3 casos de glaucoma unilateral (21, 22).

En investigaciones posteriores se observó que en el glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario a topiramato, casi el 50% ocurriría con dosis de 50 mg/día o menos. La mayoría se presenta antes de las dos semanas de iniciado el tratamiento, con una media global de siete días. Solo excepcionalmente este efecto adverso puede ocurrir en pocas horas, sobre todo si la dosis

del fármaco es aumentada al doble o más. Ocurriría más en mujeres jóvenes, y podría haber más riesgo si son pacientes que usan fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina (SIRS). Resulta importante señalar que la mayoría de los casos ocurren en pacientes sin patología ocular previa y sin otros antecedentes mórbidos que hagan sospechar esta complicación (21, 23).

El mecanismo exacto por el cual topiramato y otras sulfamidas desencadenan estas reacciones oculares aún no es completamente conocido (20, 23).

Actualmente la explicación más aceptada es que ocurre una efusión uveal con edema del cuerpo ciliar y rotación anterior de los procesos ciliares ciliocoroidales que desplaza hacia delante el iris, bloqueando el drenaje del humor acuoso, causando en última instancia miopía brusca y glaucoma por cierre angular sin bloqueo pupilar. Se puede asociar frecuentemente desprendimiento coroideo (20).

Se sabe que la efusión ciliocoroidal causada por el topiramato es una respuesta idiosincrática en el tejido uveal, independiente de la dosis, y puede ocurrir en ojos normales sin factores anatómicos predisponentes (22, 23).

El síntoma más común es visión borrosa bilateral de inicio súbito. Otros síntomas incluyen dolor de cabeza, dolor ocular bilateral, pérdida de la visión transitoria, "sensación de presión ocular". Muchas veces el dolor se acompaña de náuseas y vómitos (20, 27).

Los signos oculares del glaucoma agudo bilateral de ángulo estrecho inducido por topiramato incluyen visión anormal, elevación de la presión intraocular aguda, miopía aguda, edema corneal microquístico, cámara anterior poco profunda, estrías en retina, pliegues maculares y desprendimientos coroides (25, 27).

Por todas estas razones la recomendación es que los psiquiatras deben derivar rápidamente al especialista oftalmólogo, y estos a su vez deben considerar la medición de la PIO (presión intraocular), fondo de ojo, los exámenes de refracción, y las evaluaciones de campo visual para los pacientes que refieren visión borrosa concurrente a la administración de topiramato (3: 22, 28).

El cuadro clínico es reversible si se diagnostica y se trata precozmente, incluyendo como principal medida la suspensión inmediata del fármaco. Esto podría evitar el establecimiento del glaucoma propiamente tal y, por lo tanto, de sus complicaciones potencialmente graves (24, 28). El glaucoma inducido por topiramato generalmente se resuelve dentro de las 24-48 horas con el tratamiento médico, y la miopía dentro de 1-2 semanas desde la suspensión del fármaco (21, 26). En pocos casos puede derivar hacia la ceguera (siete casos descritos) (26, 27).

Los hipotensores oculares más adecuados tras la interrupción del topiramato son timolol tópico, dorzolamida y brimonidina. La acetazolamida, la pilocarpina y otros agentes mióticos deben evitarse. En estos casos de glaucoma no hay bloqueo pupilar, por lo que tampoco sería de utilidad la iridotomía periférica (3: 21, 28).

Hay estudios que indican que algunos ciclopléjicos serían eficaces en la reducción de la PIO, ya que provocan la retracción de los procesos ciliares.

Agentes hiperosmolares (por ejemplo, manitol intravenoso) también pueden ser considerados para reducir la PIO (3).

Otras medidas reportadas para tener éxito si hubiera refractariedad a las medidas anteriores, incluyen corticoides vía oral o endovenosos, iridoplastia periférica con láser y la intervención quirúrgica, incluyendo drenaje coroideo, la vi-

trectomía, la extracción de cataratas/colocación de cristalino intraocular y otras cirugías de glaucoma (3, 21).

En España (según FEDRA) hasta el año 2012 se habían descrito veinte casos de glaucoma agudo por topiramato (26).

Cabe señalar que la FDA, en conjunto con el laboratorio de origen del fármaco, realizaron un Warning en el año 2001, advirtiendo de los efectos visuales secundarios a topiramato (29).

No existen estadísticas publicadas en la literatura de los casos en Chile hasta la fecha.

## CONCLUSIÓN

El topiramato es un fármaco ampliamente utilizado en psiquiatría. Ha demostrado ser más eficaz que placebo en diversos cuadros clínicos, principalmente en aquellos relacionados con descontrol impulsivo. Presenta varias reacciones adversas frecuentes. Una de ellas es la baja de peso, lo que muchas veces se usa como parte del tratamiento del paciente. De manera infrecuente se pueden presentar efectos secundarios visuales, principalmente miopía y glaucoma de ángulo estrecho. Estas reacciones adversas son en su mayoría transitorias y revierten al suspender el fármaco, sin embargo, existen algunos reportes de lesiones permanentes. El daño ocular irreversible posiblemente tenga relación con la demora en la pesquisa del aumento de la presión intraocular, el retiro tardío del topiramato o la falta de asesoría oftalmológica adecuada.

Se considera de vital importancia que los clínicos manejen la ocurrencia de este efecto secundario. Una medida esencial es la educación del paciente al inicio del tratamiento acerca de los síntomas que pueden indicar reacción adversa ocular. El paciente debe estar atento e informar de inmediato a su psiquiatra, para ser derivado precozmente a la atención oftalmológica y

suspender el fármaco rápidamente de manera segura.

El topiramato continuaría siendo una opción farmacológica útil en muchos casos psiquiátricos, manteniendo la precaución de sus posibles efectos colaterales indeseados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rosenfeld WE. Topiramate: A review of pre-clinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Ther.* 1997;19:1294-1308.
- Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-256.
- Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, Akbari M. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:117-131.
- Sankar R, Ramsay E, McKay A, *et al.* A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2009;15(4):506-512.
- Silberstein, Stephen D. *et al.* Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study *Clinical Therapeutics*, 2006; 28:1002-1011.
- Cevas J, Somovilla M, Rodríguez C y García-Llano J.L. Topiramato: una alternativa para los pacientes con dolor neuropático de baja respuesta a los opioides y otros anticonvulsivantes. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 93-97.
- JK Aronson, MA, DPhil, MBChB, FRCP, FBPharmacol S, Oxford, United Kingdom. Topiramate. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 2006: 3447-3454. ISBN: 978-0-444-51005-1.
- DelBello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, Fazzi L, Rosenthal NR. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(6):539-47.
- C. Lochner, S. Seedat, D.J.H. Niehaus, D.J. Stein. Topiramate in the treatment of trichotillomania: an open-label pilot study *Int Clin Psychopharmacol* 2006.21(5) :255-259.
- H.A. Berlin, A. Braun, D. Simeon, L.M. Koran, M.N. Potenza, S.L. McElroy, T. Fong, S. Pallanti, E. Hollander A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for pathological gambling *World J Biol Psychiat*, 2013. 14 (2):121-128.
- Nickel M, Loew T. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18- month follow-up. *Eur Psychiatry.* 2008;23 (2):115-7.
- Arbaizar B, Gómez-Acebo I *et al.* Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(5):471-5. doi:10.1016/j.genhospsych.2008.02.002.
- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA *et al.* Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: A randomized, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry.* 2007; 61( 9): 1039-1048.

14. Van den Eynde F, Schmidt U. Treatment of bulimia nervosa and binge eating disorder. Review Article. *Psychiatry*, 2008 ;7 (4):161-166.
15. Schlaepfer TE, Nermeroff CB. Chapter 26 Eating Disorders: anorexia and bulimia nervosa. *Handbook of clinical Neurology-Neurobiology of psychiatric Disorders*. Elsevier B. V.; 2012. Vol. 106: 447-462.
16. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Depend.* 2004;75:233-40.
17. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Spratt K, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug and Alcohol Depend.* 2013.133;1:94-99.
18. Verrotti A, Scaparrotta A *et al.* Topiramate-induced weight loss: A review. *Epilepsy Research*. 2011; 95, (3): 189-199.
19. Sommer BR, Mitchell EL, Wroolie TE. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013;6(4):211-227. doi:10.1177/1756285613481257.
20. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmol.* 2004; 111:109-111. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.04.004.
21. Rapoport Y, Benegas N *et al.* Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature *BMC Pediatr.* 2014; 9;14: 96. doi: 10.1186/1471-2431-14-96.
22. Quagliato LB, Barella K, Abreu Neto JM, Quagliato EM. *Arq Bras Oftalmol.* Topiramate-associated acute, bilateral, angle-closure glaucoma: case report 2013; 76(1):48-9.
23. M. Rodríguez-Blanco, A. Piñeiro, M. Bande, M.J. López-Valladares. Angle-closure glaucoma secondary to topiramate use. Original Research Article *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2012; 87: 122-124.
24. Senthil S, Garudadri C, Rao HB, Maheshwari R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: a case series. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58:248-252. doi: 10.4103/0301-4738.62657; *Arq Bras Oftalmol.* 2013 Jan-Feb;76(1):48-9.
25. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(1):112-4.
26. Romero Durán X, Ruiz Ojeda J, Sánchez Menoyo JL, Aguirre Gómez C. Glaucoma agudo secundario a topiramato: a propósito de 2 casos. *Cartas al director/Medicina Clínica* 2013;140(5): 235-235.
27. Sachi D, Vijaya L. Letter to editor Topiramate induced secondary angle closure glaucoma. 2006; 52 (1): 72-73.
28. Muniesa M. Glaucoma agudo bilateral por cierre angular y miopización secundario a topiramato. *Cartas al Editor/Med Clin (Barc)*. 2012;138(8):366-369.
29. FDA Review. Topiramate Oct. 2010 U.S. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172669.htm>

Correspondencia a:  
tagalguillos@uc.cl

## COMENTARIO SOBRE LA PINTURA DE LA PORTADA



*AUTORRETRATO. EGON SCHIELE (TULLN, AUSTRIA, 1890-VIENA, 1918)*

Nuestra portada nos muestra un autorretrato del pintor Egon Schiele, del movimiento expresionista. Realiza en su primera etapa gran cantidad de autorretratos, lo que conlleva a pensar en un narcisismo exacerbado, pero la historia propia nos dice quizá lo contrario. Sus padres mueren cuando él está en su adolescencia, primero el padre y luego su madre, de sífilis. Entra muy tempranamente a estudiar artes plásticas a la Academia de Viena, siendo incomprendido por sus pares. Es tanto más lo que podríamos citar de este artista, pero es fascinante conocer su obra. Su pintura se destaca por el erotismo y las formas grotescas.

Yo la descubrí a través de la lectura de un libro de Mario Vargas Llosa, *Los cuadernos de don Rigoberto*, en el cual se ensalza este erotismo. Quizá lo que quisiera destacar es cómo las artes confluyen unas con otras: leyendo un libro descubres un mundo fascinante entre la pintura y su creador.

Termino citando al mismo artista: "No hay arte nuevo. Hay artistas nuevos. El artista nuevo tiene que ser completamente fiel a sí mismo, ser un creador, ser capaz de construir sus propios cimientos directamente y solo, sin apoyarse en el pasado o la tradición... la fórmula es su antítesis."

Jacqueline Medel R.  
Bibliotecaria  
Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile



---

## Instrucciones a los autores

---

1. Esta revista se guía por los "Requisitos Uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas" del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, los que se pueden consultar en Ann Intern Med 1997; 126: 34-47 y Rev Chil Neuro-Psiquiat 1998; 36: 9-20.
2. Salvo excepciones calificadas por el Comité Editorial, los trabajos deben ser inéditos, estar escritos en español y deben ajustarse a las normas de publicación de la revista. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales serán sometidos a arbitraje por expertos. La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original.
3. Debe enviarse el trabajo en formato word vía email a jmedel@hcuch.cl. Se solicita a los autores conservar copia de su trabajo. Debe tener el siguiente formato: tamaño carta, hojas numeradas en su borde inferior derecho, sin membretes, márgenes de al menos 2,5 cm en todos sus bordes, doble espacio, letra de 12 puntos. La extensión del texto no debe sobrepasar las 12 páginas, salvo en los trabajos de revisión, en donde se permiten hasta 15 páginas.
4. En la página inicial se escribirán el título del trabajo, breve pero informativo, en español e inglés, nombre de pila y apellidos de los autores, lugar de trabajo, nombre y dirección del autor que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito y a las solicitudes de separatas, la conformidad de autores y coautores de los contenidos y presentación del artículo.
5. La segunda página debe incluir un resumen en inglés y otro en español de no más de 250 palabras abarcando introducción, métodos, resultados y conclusiones, además de 3 a 10 palabras clave (key words), que deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings).
6. Los autores no están obligados a un formato uniforme, pero en los artículos de observación y experimentales se recomienda el empleo de secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. Cuando se efectuaren experimentos en seres humanos, explicar si los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (1975), modificadas en 1983, y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio.
7. Tanto las tablas como las figuras deben presentarse en hojas separadas, indicando la posición aproximada que les corresponde. Las figuras se identifican con números arábigos y texto en su borde inferior, en tanto que las tablas lo son en números arábigos y texto en su borde superior. Deben enviarse en dos copias, escribiendo al reverso el nombre del trabajo. Las tablas y figuras deberán tener un título claro y conciso. Las fotografías que se envíen a color deben ser preferentemente diapositivas.

8. Las referencias bibliográficas deben limitarse a los trabajos citados en el texto, de preferencia no exceder las 40 y numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En el texto, en los cuadros y en los pies de epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numeran siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.
9. La forma de citar revistas es: autores, título del trabajo, nombre de la revista según abreviatura del Index Medicus, seguido del año; volumen: páginas inicial y final. Consulte la lista de revistas indexadas en Index Medicus que se publica anualmente en el número de enero y como separata o en el sitio <http://www.nlm.nih.gov> de la World Wide Web. La forma de citar libros es: autores, título del libro, ciudad en la que fue publicado, editorial y año. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí.

Ejemplos:

1. Vargas L. Componentes del estrés en seres humanos. Rev Méd Chile 1981, 108: 44-51.
2. Pumarino H, Pineda G, editores. Hipotálamo e Hipófisis. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1980.
3. Brink G. Trastornos de la vigilia y el sueño. Rev Chil Neuro-Psiquiat 1965; 4: 14-21.
4. Matte I. Estudios de psicología dinámica. Santiago: Ediciones de la Universidad de Chile, 1995.
5. Nichols WC. Perspectivas de la terapia. En: Roizblatt AS (Ed.) Terapia familiar y de pareja. Santiago: Mediterráneo, 2006. pp. 77-92.

Si el número de autores es inferior o igual a seis deberán mencionarse en su totalidad; si es superior a seis deben nominarse los primeros seis y añadir la expresión *et al.* en cursiva.

Mayores detalles y ejemplos sobre el modo correcto de citar referencias se encuentran en las versiones publicadas en: <http://vwww.uchile.cl/bibliotecas/servicios/referencias-bibliograficas.pdf>

Expresé sus agradecimientos solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo.

---

## Antes de enviar el manuscrito

---

Controle haber cumplido con los siguientes requisitos:

Hoja de título

- Título
- Autor o autores
- Lugar de pertenencia
- Dirección postal
- Dirección de correo electrónico

Resumen

- Controle que no tenga más de 200 palabras
- No utilice abreviaturas

Resumen en inglés

- Título en inglés
- Controle que el número de palabras sea igual o menor a 200
- No utilice abreviaturas

Cita correcta de la bibliografía

- ¿Cada una de las citas indicadas en el texto tiene su correspondiente referencia en el apartado de bibliografía?
- ¿Las referencias están citadas de acuerdo al reglamento de publicaciones?

Figuras

- ¿Están numeradas?
- ¿Cada una está correctamente citada en el texto?
- ¿Se acompañaron los pies o leyendas indicando a qué figura corresponde cada uno?
- ¿La tipografía utilizada es legible una vez reducida la figura al tamaño de una o, a lo sumo, dos columnas de la revista?

Tablas

- ¿Están numeradas?



---

## Guía de autoevaluación de exigencias para los manuscritos

---

1. Este trabajo es original e inédito (salvo resúmenes de congresos) y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión del comité editorial de esta revista.
2. El texto está escrito a doble espacio, en tamaño carta, letra Times New Roman de 12 puntos, margen 2,5 cm en todos sus bordes.
3. Se respeta el límite máximo de longitud de 15 páginas.
4. Tiene título en español y en inglés.
5. Tiene un resumen “estructurado” en inglés y en español, de no más de 250 palabras, con palabras clave o key words.
6. Las citas bibliográficas no sobrepasan las 50 y están de acuerdo al formato exigido por la revista. Se citan por orden de aparición en el texto.
7. Las tablas y figuras están en hojas aparte, las figuras tienen identificación y marca de orientación al dorso y lecturas en hojas ad hoc, la calidad es buena y permite la necesaria reducción en la imprenta.  
Se adjuntan 3 ejemplares de cada una.
8. Si se reproducen tablas o figuras de otras publicaciones, se acompañan con la autorización escrita de los autores para su reproducción.
9. Se indican números telefónicos, y correo electrónico del autor.
10. Los autores declaran eventuales conflictos de intereses (relación laboral, recibir recursos económicos) con instituciones que pudiesen ser afectadas por conclusiones del artículo.
11. No tiene conflicto de intereses.

