

**REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TOC FOCALIZADA EN SU
ENDOFENOTIPO Y PERFIL NEUROPSICOLOGICO.**

Psi. Esmay, María Fernanda.

**REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TOC FOCALIZADA EN SU
ENDOFENOTIPO Y PERFIL NEUROPSICOLOGICO.**

Resumen

En el presente escrito se realiza una revisión bibliográfica del trastorno obsesivo compulsivo, basada en su endofenotipo y su perfil neuropsicológico. A lo largo del escrito se consideran estructuras cerebrales, conexiones neurales y/o herencia genética, sin olvidar por supuesto y no es menor, la influencia del ambiente. Los estudios realizados han podido marcar algunos rasgos como predictores de vulnerabilidad para el trastorno, lo cual significa un gran avance a la hora de pensar prevención y detección temprana. Así mismo los posibles factores etiológicos y déficit neuropsicológicos son útiles para orientar las intervenciones terapéuticas.

Palabras Claves

TOC. Enfonotipo. Perfil Neuropsicológico. Marcadores de vulnerabilidad.

Keywords

OCD. Enphonotype. Neuropsychological Profile. Vulnerability markers.

Resulta conveniente iniciar mencionando que el mayor porcentaje de trastornos en salud mental vienen dados por los trastornos de ansiedad y los del estado de ánimo, se estima que entre los 15 y 34 años son una de las mayores causas de discapacidad en el mundo (Ellen Frank et al. 2014) (Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78, 413–426) Por lo cual reviste gran importancia el estudio de los factores desencadenantes, para poder trabajar en prevención, promoción de la salud, diagnósticos tempranos y tratamientos adecuados.

Los trastornos de ansiedad disminuyen la calidad de vida, afectan desempeño laboral, vínculos sociales y generan gran número de consultas médicas sobretodo el TAG en la población adulta mayor (Carmen Andreescu et al. 2015 Feb.) el cual es habitual que presente comorbilidad con trastornos del estado de ánimo (Desmond J. Oathes et al. 2015). El TAG se continúa revisando y se sabe relativamente poco del diagnóstico en niños y adolescentes (Gavin Andrews 2010), de allí la relevancia también de continuar trabajando en investigación en busca de profundizar conocimiento acerca de su etiología y marcadores de vulnerabilidad.

El TOC es un trastorno neuropsiquiátrico crónico, el cual se caracteriza por presentar la siguiente sintomatología: ideas recurrentes e intrusivas -obsesiones-, comportamientos repetitivos -compulsiones-, taquicardia, preocupaciones, miedos, angustia, fatiga, tensión muscular, irritabilidad, entre otros (Bruno Millet et al. 2013) (Ziwen Peng et al. 2014) (Carmen Andreescu et al. 2015 Oct.) (Evelyn Behar et al. 2009).

Los trastornos de ansiedad en general producen deterioro cognitivo. Desde lo neuropsicológico en el TOC se ha valorado la existencia de un déficit en procesos ejecutivos, lentitud en procesamiento de información, déficit en control inhibitorio de respuesta motora, deterioro en memoria visoespacial y declarativa, déficit en fluidez semántica, en organización de respuestas estratégicas y en flexibilidad cognitiva. Estas

alteraciones pueden calificarse como marcadores conductuales y biológicos del TOC (Gianfranco Spalletta et al. 2014).

La incapacidad para inhibir los comportamientos o pensamientos, podría explicar la compulsión que caracteriza al TOC según el manual de criterios diagnósticos DSM IV (Jie Zhang et al., 2015) (4^a edición, American Psychiatric Association [APA], 2002). Sin embargo, vale aclarar que en la publicación del DSM V en el 2013 ya no está incluido dentro de los trastornos de ansiedad y tiene un capítulo aparte al igual que el trastorno de estrés postraumático en pro de aportar mayor precisión descriptiva acerca de ellos (David J. Kupfer) (5^a edición, American Psychiatric Association [APA], 2013).

Entre las investigaciones que se han dedicado a abordar los trastornos de ansiedad, en busca de sus posibles factores etiológicos y con el objetivo de elucidar las bases neurales y psicológicas del comportamiento compulsivo característico del TOC se han ido formando dos escuelas de trabajo: 1) Una de ellas trabaja desde la concepción de que existiría un sesgo cognitivo primario que motivaría a las personas a realizar actos repetitivos como medida protectora para evitar que algo desagradable o angustiante suceda; 2) por otra parte hay quienes sostienen la posibilidad de que el comportamiento repetitivo surja como resultado de un desequilibrio entre los sistemas de aprendizaje, dando lugar a hábitos inadaptados. Esto último incentivo el estudio de las bases neuronales de la formación de hábitos y si bien no se han podido dilucidar por completo se cree que la corteza prefrontal ventromedial cumpliría un rol importante en la conformación de hábitos. A diferencia del modelo clásico que cree que las obsesiones, los sesgos cognitivos negativos (Lauren S. Hallion and Ayelet Meron Ruscio 2011) son previas a las compulsiones, esta escuela contemporánea postula que las compulsiones –hábitos inadaptados– generarían los pensamientos obsesivos (Claire M. Gillan¹, and Trevor W. Robbins 2013).

De un tiempo a esta parte la utilización de nuevas tecnologías y el avance de las neuroimágenes dio la posibilidad de profundizar en el conocimiento del funcionamiento cerebral normal y patológico, en el caso del TOC por ejemplo se ha identificado lo que podría ser su trasfondo fisiopatológico: modificaciones en el metabolismo de la glucosa en la corteza orbito frontal y en la corteza pre-frontal dorso lateral. La primera tiene a su cargo el procesamiento de la información emocional, la disfunción de dicha área podría generar pensamientos incontrolados; la segunda región está relacionada con los procesos ejecutivos y su disfunción podría incidir en la falta de control cognitivo sobre los pensamientos obsesivos. Por lo mencionado se deja entre ver que habría varias zonas del cerebro implicadas en los TOCS y que podría ser la corteza pre-frontal un marcador neurofuncional del trastorno, si bien no el único (Bruno Millet et al. 2013). En este sentido cabe mencionar que un posible factor capaz de influir desfavorablemente en el desarrollo normal de la corteza pre frontal es el estrés en la primera infancia, por lo cual también debe considerarse la influencia ambiental a la hora de pensar la etiología de los trastornos de ansiedad (Agnieszka Chocyk et al. 2013).

En otros estudios de exploración en busca de marcadores neurales relacionados con fenotipos de ansiedad, se observó aumento de la conectividad entre las regiones implicadas en la generación de emociones, donde además la gravedad de la preocupación característica de la ansiedad se vinculaba a una mayor conectividad entre el precuneus y la ínsula anterior derecha (Carmen Andreescu et al. 2015 Feb.). Resultados similares obtuvieron en adultos mayores con TAG, donde se observó mayor conectividad funcional en las redes neurales que tienen a su cargo la generación y regulación emocional, por lo que se cree que podría ser este uno de los motivos de la desregulación emocional tan característica de los trastornos de ansiedad (Carmen Andreescu et al. 2015 Oct.). Desregulación emocional que también podría deberse a una hiperactivación de la amígdala detectada en personas con TOC (Daniela Simon et al. 2014). Otro de los factores que pueden influir negativamente en la homeostasis

necesaria para la adaptación y supervivencia del ser humano es la perturbación en procesos circadianos ya que también se ha encontrado vinculación entre dicha perturbación y los trastornos de ansiedad. (Ellen Frank et al. 2014).

Por otra parte, también en relación a la fisiopatología del TOC cabe mencionar un aporte diferente, el de Ziwen Peng et al. (2014) quienes a partir del estudio de personas con TOC y sus hermanos no afectados, descubrieron déficits en la sustancia blanca y en el grosor cortical, lo que originaría circuitos neurales atípicos, en los dos grupos evaluados. Por lo que las mencionadas alteraciones podrían incluirse dentro de los posibles endofenotipos para el trastorno obsesivo compulsivo. Endofenotipo que al presentarse tanto en pacientes con TOC como en sus hermanos hace presumir una heredabilidad genética para dicho trastorno, si bien el campo de genética psiquiátrica se encuentra en desarrollo ya existe evidencia similar en estudios relacionados a fobias específicas y sociales específicas y su vinculación con una región del cromosoma 13 (Abby J. Fyer et al. 2012).

En la misma línea de trabajo se encuentra un estudio de relevancia que hace referencia a la existencia de una mutación genética en el gen que codifica para la subunidad $\gamma 2$ del receptor GABAA del neurotransmisor inhibitorio GABA. Lo cual generaría anomalías en su funcionamiento y en las sinapsis que de él dependen, viéndose alterada la función GABAérgica en el hipocampo y la corteza, así mismo incidiría en una respuesta exagerada de ansiedad debido a que la amígdala recibe entrada anormal de estas regiones (Anagnostaras et al., 1999). Lo antes mencionado si bien es producto de experimentos realizados en ratas podría ser indicio de que algo similar podría presentarse en humanos, de ser así sería posible señalar dicha mutación como predictor de vulnerabilidad para la manifestación sintomática característica del trastorno de ansiedad.

En relación al TOC de inicio temprano o TOC pediátrico un estudio reciente ha podido dilucidar un posible endofenotipo neurocognitivo, señala la existencia de disfunción en relación a la flexibilidad cognitiva, al control inhibitorio de respuestas y déficits en la capacidad de planificación los cuales podrían ser marcadores de rasgos para el TOC de inicio temprano, ya que los mismos también se presentaron en familiares de primer grado no afectados (Jie Zhang et al., 2015).

De la revisión realizada se desprende que si bien se ha avanzado mucho en descubrir el correlato neuropsicológico y endofenotipo probable del TOC queda aún mucho por investigar. Probablemente su fenotipo sea el resultante de macro o micro estructuras cerebrales anormales, conexiones neurales disfuncionales y/o herencia genética, sin olvidar por supuesto y no es menor, la influencia del ambiente sobre todo las experiencias de vida temprana (Agnieszka Chocyk et al. 2013). Los estudios realizados han podido marcar algunos rasgos como predictores de vulnerabilidad para el trastorno, lo cual significa un gran avance a la hora de pensar prevención y detección temprana. Así mismo los posibles factores etiológicos y déficit neuropsicológicos son útiles para orientar las intervenciones terapéuticas, siendo actualmente las más utilizadas la TCC y farmacológica, deberían complementarse con otras estrategias tendientes a disminuir los déficits neuropsicológicos como por ejemplo la utilización de estrategias de rehabilitación neurocognitivas, estrategias de distracción (9), terapéutica circadiana (10), entre otras. Resumiendo, la utilización de neuroimágenes, evaluaciones neuropsicológicas, enfoques genéticos, ayuda a identificar el endofenotipo del TOC lo cual se trasluce en un mejor abordaje integral y ampliado de dicha patología.

Referencias

1. Abby J. Fyer, Ramiro Costa, Fatemeh Haghighi, Mark W. Logue, James A. Knowles, Myrna M. Weissman, Susan E. Hodge, and Steven P. Hamilton. (2012, junio). Linkage analysis of alternative anxiety phenotypes in multiply affected panic disorder families. *Psychiatr Genet* , 22, 123-129.
2. Agnieszka Chocyk, Iwona Majcher-Maoelanka, Dorota Dudys, Aleksandra Przyborowska, Krzysztof Wêdzony. (2013). Impact of early-life stress on the medial prefrontal cortex functions – a search for the pathomechanisms of anxiety and mood disorders. *Pharmacological Reports* , 65, 1462– -1470.
3. American Psychiatric Association (APA). (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV*. Barcelona: Masson.
4. American Psychiatric Association (APA). (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5^a ed.)*. Arlington, VA.: American Psychiatric Publishing.
5. Bruno Millet, Thibaut Dondaine, Jean-Michel Reymann, Aure´ lie Bourguignon, Florian Naudet, Nematollah Jaafari, Dominique Drapier, Vale´ rie Turmel, Habiba Mesbah, Marc Ve´ rin, Florence Le Jeune. (2013). Obsessive Compulsive Disorder Networks: Positron Emission Tomography and Neuropsychology Provide New Insights. *PLOS ONE* , 8, 1- 9.
6. Carmen Andreescu, Lei K. Sheu, Dana Tudorascu, James J. Gross, Sarah Walker, Layla Banihashemi, and Howard Aizenstein. (2015 February). Emotion reactivity and regulation in late-life generalized anxiety disorder: Functional connectivity at baseline and post-treatment. *Am J Geriatr Psychiatry* , 23(2), 200–214

7. Carmen Andreescu, Douglas Mennin, Dana Tudorascu, Lei K Sheu, Sarah Walker, Layla Banihashemi and Howard Aizensteina. (2015, octubre). The many faces of anxiety - neurobiological correlates of anxiety phenotypes. *Psychiatry Res* , 234(1), 96–105.
8. Claire M. Gillan and Trevor W. Robbins. (2014). Goal-directed learning and obsessive– compulsive disorder. Royal Society Publishing , B 369, 1-11.
9. David J. Kupfer. (2015 sep). Anxiety and DSM-5. *Dialogues in Clinical Neuroscience* , 17(3), 245–246.
10. Daniela Simon, Nele Adler, Christian Kaufmann, Norbert Kathmann. (2014, march, 21). Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive–compulsive disorder and its modulation by distraction. *Elsevier* , 4, 549–557.
11. Desmond J. Oathes, Brian Patenaude, Alan F. Schatzberg, and Amit Etkin. (2015 February 15). Neurobiological signatures of anxiety and depression in resting-state fMRI. *Biol Psychiatry* , 77(4), 385–393.
12. Ellen Frank, Marion Benabou, Brandon Bentzley, Matt Bianchi, Tina Goldstein, Genevieve Konopka, Elizabeth Maywood, David Pritchett, Bryony Sheaves, and Jessica Thomas. (2014 December). What Makes a Good Homeostat? Influencing circadian and sleep-wake regulation for prevention and intervention in mood and anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* , 1334, 1–25.
13. Evelyn Behar, Ilyse Dobrow DiMarco, Eric B. Hekler , Jan Mohlman y Alison M. Staples. (2009, diciembre 01). Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. *Journal of Anxiety Disorders* , Volúmen 23, Número 8, 1011-1023.

14. Gavin Andrews, Megan J. Hobbs, Thomas D. Borkovec, Katja Beesdo, Michelle G. Craske, Richard G. Heimberg, Ronald M. Rapee, Ayelet Meron Ruscio, and Melinda A. Stanley. 2010. GENERALIZED WORRY DISORDER: A REVIEW OF DSM-IV GENERALIZED ANXIETY DISORDER AND OPTIONS FOR DSM-V. *DEPRESSION AND ANXIETY* , 27, 134–147.
15. Gianfranco Spalletta, Fabrizio Piras, Sabrina Fagioli, Carlo Caltagirone & Federica Piras. (2014). Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain and Behavior* , 4(2), 261–277.
16. Jie Zhang, Xiaoping Yang, Qiyong Yang. (2015). Neuropsychological dysfunction in adults with early-onset obsessive-compulsive disorder: the search for a cognitive endophenotype. *Revista Brasileira de Psiquiatria* , 37, 126–132.
17. Lauren S. Hallion and Ayelet Meron Ruscio. (2011). A Meta-Analysis of the Effect of Cognitive Bias Modification on Anxiety and Depression. American Psychological Association. *Psychological Bulletin* , Vol. 137, No. 6, 940–958.
18. Stephan G. Anagnostaras, Michelle G. Craske y Michael S. Fanselow. (1999, septiembre). Anxiety: at the intersection of genes and experience. *nature neuroscience* , 2, 780, 781, 782
19. WHO report: Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78, 413–426.
20. Ziwen Peng, Feng Shi, Changzheng Shi, Guodong Miao, Qiong Yang, Wei Gao, Jason J. Wolff, Raymond C. K. Chan, Dinggang Shen. (2014). Structural and Diffusion Property Alterations in Unaffected Siblings of Patients with Obsessive- Compulsive Disorder. *PLOS ONE* , 9, 1-9.