

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/234044633>

# Disfunción orbitofrontal en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo y sus parientes no afectados

ARTICLE · JANUARY 2010

---

READS

64

11 AUTHORS, INCLUDING:



[John Suckling](#)

University of Cambridge

306 PUBLICATIONS 16,887 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Kevin J Craig](#)

Covance, Maidenhead, United Kingdom

32 PUBLICATIONS 806 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Adrian M Owen](#)

The University of Western Ontario

338 PUBLICATIONS 30,017 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Edward T Bullmore](#)

University of Cambridge

744 PUBLICATIONS 56,025 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

# Disfunción orbitofrontal en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo y sus parientes no afectados

Samuel R. Chamberlain,<sup>1,2,3\*</sup> Lara Menzies,<sup>1,2,3</sup> Adam Hampshire,<sup>4</sup> John Suckling,<sup>1,2</sup> Naomi A. Fineberg,<sup>1,3</sup> Natalia del Campo,<sup>1,2</sup> Mike Aitken,<sup>2,5</sup> Kevin Craig,<sup>1,2,3</sup> Adrian M. Owen,<sup>4</sup> Edward T. Bullmore,<sup>1,2,6</sup> Trevor W. Robbins,<sup>2,5</sup> Barbara J. Sahakian<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, UK.

<sup>2</sup> Behavioral and Clinical Neuroscience Institute (BCNI), University of Cambridge, Cambridge, UK.

<sup>3</sup> National OCD Treatment Service, Queen Elizabeth II Hospital, Welwyn Garden City AL7 4HQ, UK.

<sup>4</sup> Medical Research Council (MRC) Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge CB2 7EF, UK.

<sup>5</sup> Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EB, UK.

<sup>6</sup> Clinical Unit Cambridge, GlaxoSmithKline, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 0QQ, UK.

**Resumen:** El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por pensamientos y comportamientos repetidos asociados con la desregulación subyacente del circuito frontoestriado. El centro de los modelos neurobiológicos del TOC es la corteza orbitofrontal, una región neural que facilita la flexibilidad conductual tras un feedback negativo (aprendizaje inverso). Nosotros identificamos una activación anormalmente reducida de diversas regiones corticales, incluyendo la corteza orbitofrontal lateral durante el aprendizaje inverso en paciente con TOC y sus pacientes cercanos no afectados clínicamente, apoyando la evidencia de un endofenotipo subyacente no detectado previamente para este trastorno.

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un trastorno neuropsiquiátrico debilitante caracterizado por pensamientos recurrentes no deseados (obsesiones) y/o rituales repetidos (compulsiones) realizados a menudo bajo una reglas rígidas<sup>(1,2)</sup>.

El TOC es frecuentemente familiar y los parientes de primer grado de los pacientes tienen hasta ocho veces más riesgo de desarrollar también síntomas OC clínicamente significativos<sup>(3)</sup>. Sin embargo, los intentos de definir los genes contributivos han tenido un éxito limitado. Es probable que los síntomas principales estén demasiado distales de la patogénesis subyacente del trastorno como para proporcionar potencia suficiente para detectar la diátesis genética subyacente. Consecuentemente, hay una búsqueda continuada de

rasgos medibles objetivos basados en estudios del cerebro, o endofenotipos, que descompongan los fenotipos de alto nivel en marcadores significativos relacionados más directamente con la etiología<sup>(4,5)</sup>. Tales marcadores deberían estar presentes en parientes de primer grado no afectados de los pacientes, incluso en ausencia de síntomas clínicamente significativos<sup>(4)</sup>.

El TOC se asocia con una función anormal en el circuito corticoestriado que media el control inhibitorio y la respuesta flexible<sup>(6,7)</sup>. La corteza orbitofrontal (COF) es fundamental para nuestra comprensión del TOC<sup>(8)</sup> debido a que las alteraciones estructurales y funcionales de esta región son los hallazgos de neuroimagen que se reportan con más frecuencia en estudios de pacientes<sup>(6,7,9)</sup>. La COF favorece el

aprendizaje inverso, una función cognitiva importante en la vida diaria a través del cual el comportamiento está flexiblemente alterado tras un *feedback* negativo <sup>(10)</sup>. El aprendizaje inverso depende del sistema serotoninérgico <sup>(11,12)</sup> y se afecta por lesiones de la COF (pero no de la corteza prefrontal dorsolateral) en todas las especies <sup>(13,14)</sup>. Se ha reportado previamente activación reducida de la COF en pacientes con TOC durante el aprendizaje inverso <sup>(15)</sup>, pero muchos pacientes de aquel estudio estaban también deprimidos. Esto era un factor potencial de confusión dado que la depresión en sí misma se asocia con disfunción de la COF y con un aumento en la sensibilidad al *feedback* <sup>(16)</sup>. Además, no se evaluó a los parientes y por tanto pudo discernirse si la disfunción de la COF se debía al status o a la naturaleza del rasgo.

En la búsqueda de endofenotipos neurocognitivos en TOC, medimos la activación cerebral en pacientes libres de comorbilidad y en sus parientes de primer grado no afectados. Usamos resonancia nuclear magnética por imagen funcional durante una tarea capaz de fraccionar diferentes componentes de la flexibilidad del comportamiento incluyendo la reversión de respuestas, un déficit psicológico evidente en el TOC <sup>(17)</sup>. La muestra estuvo compuesta por 14 pacientes, 12 parientes de primer grado no afectados y no tratados anteriormente de estos pacientes y 15 controles pareados sin historia familiar de este trastorno. Los tres grupos eran comparables en términos de edad, mano de uso preferente y cociente intelectual (Tabla S1).

En cada ensayo, los voluntarios observaron dos imágenes presentadas en una pantalla cada una de las cuales mostraba una cara y una casa superpuesta. El objetivo de esta prueba era que los voluntarios descifraran mediante prueba y error qué objeto (qué cara o casa) era correcto (fig. S1). Si los voluntarios creían que los estímulos de la mano izquierda contenían el objeto correcto, apretaban el botón izquierdo y viceversa. Un segundo después de cada respuesta se daba el *feedback* en la pantalla (“CORRECTO” o “INCORRECTO”) para indicar si el objeto era efectivamente el correcto. Una vez que se alcanzaba el criterio de seis respuestas correctas consecutivas, o se cambiaba

el objeto o se mostraba un nuevo conjunto de estímulos; entonces se le pedía al voluntario que aprendiera el nuevo objeto correcto <sup>(17,18)</sup>.

En primer lugar examinamos la activación cerebral de los voluntarios cuando buscaban las soluciones, menos sus activaciones cerebrales cuando se conocían las respuestas. Esto proporcionó una visión del circuito neuronal generalmente implicado en la realización de la tarea. Luego examinamos las activaciones cerebrales correspondientes al aprendizaje inverso y la flexibilidad cognitiva, funciones cognitivas dependientes de la COF y la corteza prefrontal ventrolateral respectivamente <sup>(10,17)</sup>. Nuestra hipótesis es que los pacientes con TOC y sus parientes no afectados mostrarían una activación reducida de la COF en el contraste inverso <sup>(6)</sup> en comparación con los controles. Los grupos no difirieron significativamente en el número de errores de la tarea dado que todos los participantes fueron entrenados previamente para minimizar la probabilidad de factores de confusión de la conducta. Sin embargo, los parientes mostraron tiempos de respuesta más cortos cuando buscaban las soluciones en comparación con los pacientes y los controles (fig. S2).

Las regiones activadas durante la búsqueda de las soluciones y durante el aprendizaje inverso, en todos los sujetos, se indican en la fig. S4 A y B. En la búsqueda de soluciones, los pacientes con TOC y sus parientes no afectados mostraron una infra activación en regiones incluyendo, bilateralmente, la COF lateral [Áreas de *Brodmann* (AB), 10, 11, y 47], corteza prefrontal lateral (CPL) (AB 45 y 46) y corteza parietal lateral (AB 40) en comparación con los controles <sup>(18)</sup>. Durante el aprendizaje inverso los pacientes con TOC y los parientes mostraron bilateralmente una infra activación en la COF (AB 10, 11 y 47), lateral CPL (AB 46) y corteza parietal (AB 40) en comparación con los controles (Fig. 1). La activación del cerebro durante la flexibilidad extradimensional no fue significativa en el global del estudio y por tanto no se introdujo en el análisis entre grupos <sup>(18)</sup>.

Este estudio halló una capacidad de respuesta redu-

cida de la COF, la CPL lateral y parietal durante el aprendizaje inverso no sólo en los pacientes con TOC si no también en sus parientes no afectados que nunca han sido tratados. Estos hallazgos enfatizan la centralidad de estas regiones no sólo en la flexibilidad diaria si no también en la génesis de los hábitos patológicos. La hipofunción relacionada con el aprendizaje inverso parece ser un marcador de vulnerabilidad (o endofenotipo candidato) para el TOC que existe en las personas con un riesgo genético elevado incluso en ausencia de tratamiento crónico o de factores de confusión de los

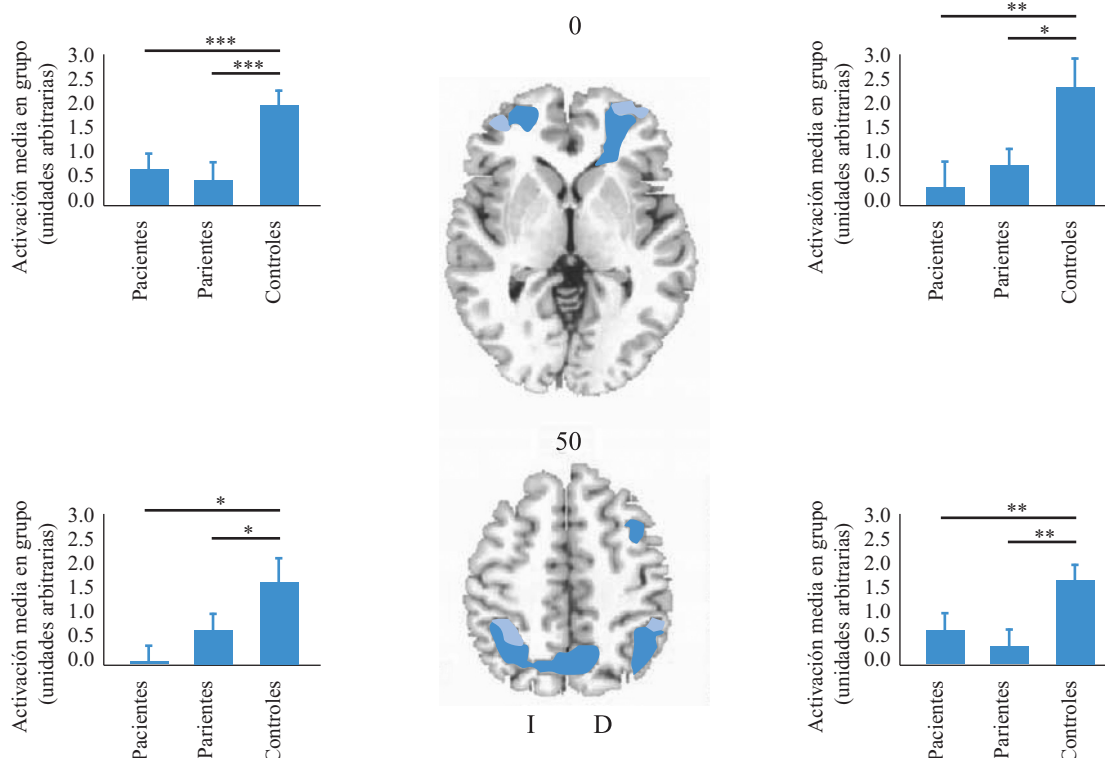
síntomas. Tales marcadores basados en el cerebro pueden ser, por tanto, de considerable utilidad en la búsqueda de la diátesis genética subyacente.

La Bibliografía y las tablas de los artículos las pueden pedir a: [avellanedaguri@gmail.com](mailto:avellanedaguri@gmail.com).

**Fig.1.** Los pacientes con TOC y sus parientes no afectados mostraron una infra activación durante el aprendizaje inverso bilateralmente en la COF lateral, la CPL lateral y la corteza parietal. Las imágenes son de cortes de cerebro representativos que muestran las regiones activadas durante el aprendizaje inverso en todos los sujetos (áreas amarillas; tasa corregida de descubrimiento falso,  $P < 0.05$ ) y regiones en las que hubo un significativo efecto de grupo (áreas azules, corregidas a menos de un grupo falso positivo en todo el mapa completo) <sup>(19)</sup>.

Las gráficas periféricas indican activaciones medias de grupo para cada uno de los cuatro grupos identificados donde había un significativo efecto de grupo. (Superior izquierda) Grupo 1, COF lateral izquierda (AB 10, 11 y 47) y CPL lateral izquierda (AB 46). (Superior derecha) Grupo 2 COF lateral derecha (AB 10, 11 y 47) y CPL lateral derecha (AB 46). (Inferior izquierda) Grupo 3, lóbulo parietal izquierdo (AB 40). (Inferior derecha) Grupo 4, lóbulo parietal derecho (AB 40).

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  son las diferencias significativas en la activación cerebral entre grupos, usando una permutación no paramétrica.



*Con la colaboración de:*



***CMBB*** & Asociados

**CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.**

Londres, 27, Est. A 2<sup>a</sup>  
08029 BARCELONA

Teléfono 93 410 73 26  
Fax 93 419 32 96