

Tomas Leon^{1,2}
María-Jose Garcia^{2,3}
Ingrid Danke^{2,4}
Pablo Toro^{2,5}

Estado de Reposo (Resting State) en Trastorno Obsesivo Compulsivo. Una revisión de la literatura

¹Psiquiatra

²Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina Pontificia
Universidad Católica de Chile

³Psicóloga

⁴Interna de Medicina

⁵Profesor Adjunto

Introducción. El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una enfermedad crónica que puede causar gran impacto en la funcionalidad.

El estudio de las neuroimágenes en TOC ha ido avanzando de la mano con el avance de la técnica. Las neuroimágenes funcionales sugieren la participación de la corteza prefrontal y los ganglios basales, formando un sistema córtico subcortical.

El estudio del estado de reposo es una nueva técnica radiológica que permite ver la conectividad y actividad de zonas neuronales durante el reposo. Se ha usado en múltiples patologías psiquiátricas, entre ellas TOC.

Objetivo. Revisar los estudios de estado de reposo en TOC.

Método. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scielo y Liliacs, encontrándose 11 trabajos para la revisión.

Resultados. TOC sería causado por variaciones en distintos circuitos cerebrales. La percepción constante de error y necesidad de chequeo podría deberse a una hiperconexión interna en la corteza cingulada. La dificultad para el control de las compulsiones podría ser causada por alteraciones a nivel de la corteza prefrontal. No se han encontrado alteraciones propias del TOC y ausentes en controles, las diferencias serían más cualitativas que cuantitativas, siendo el TOC una desregulación de procesos normales.

Palabras clave: TOC, Estado de reposo, Red por defecto

Actas Esp Psiquiatr 2014;42(5):250-8

Resting State in Obsessive-Compulsive Disorder. A review of the literature

Introduction. Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic disease that may have a great impact on functionality.

The neuroimaging study on OCD has been advancing along with the advance in the technique. Functional neuroimages suggest the participation of the prefrontal cortex and basal ganglia, forming a subcortical cortex system.

Study of the resting state is a new radiological technique that makes it possible to see connectivity and activity of the neuronal zones during rest. It has been used in many psychiatric conditions, among them OCD.

Objective. To review the studies on resting state in OCD.

Method. A systematic search was made in PubMed, Scielo and Liliacs, and 11 works for found for review.

Results. OCD would be caused by variations in different brain circuits. The constant perception of error and checking need could be due to an internal hyperconnection in the cingulate cortex. Difficulty to control compulsions could be caused by alterations on the prefrontal cortex level. No alterations per se of the OCD and absences in controls have been found. The differences would be more qualitative than quantitative, the OCD being a deregulation of normal processes.

Keywords: OCD, Resting state, Default network

Correspondencia:
Pablo Toro E.
Tel 27548870
Camino El Alba 12351
Chile
Correo electrónico: ptoro@uc.cl

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por la presencia de ideas, imágenes o pensamientos recurrentes, llamados obsesiones. Estas pueden verse acompañados de actos, ideas o rituales que tienen como función calmar la angustia generada por la obsesión, las compulsiones. Además, esta sintomatología no debe ser causada por alguna enfermedad médica o sustancia y debe causar una alteración significativa en el funcionamiento del sujeto¹.

El TOC es una enfermedad crónica que puede llegar a ser invalidante desde un punto de vista social y laboral, siendo considerada en 1996 una de las 10 patologías con mayor cantidad de años perdidos por la OMS.²⁻⁴

Tiene una prevalencia de un 2-3% en la población⁵⁻⁷. El TOC se ha caracterizado por ser un cuadro de presentación heterogénea, en cuya manifestación influyen aspectos biológicos, (genéticos, neurofisiológicos, hormonales, etc.), sociales y ambientales⁸.

En lo que respecta a los aspectos biológicos existe evidencia de un componente genético, dada su alta heredabilidad. Hay concordancia entre monocigotos de entre un 63-87%; además parientes de primer grado ven elevado su riesgo de presentar TOC en diez veces⁹. Sin embargo, aún no se ha encontrado algún gen causal, sospechándose una herencia poligénica, con alguna participación del gen del transportador de serotonina¹⁰.

Sin embargo, los correlatos anatómicos y funcionales cerebrales del TOC no han sido completamente dilucidados.

NEUROIMÁGENES EN TOC

Ha existido gran auge en la investigación de imágenes en TOC, que ha ido avanzando de la mano del mejoramiento de las técnicas de neuroimágenes.

Neuroanatomía estructural

Primero, a nivel de neuroanatomía estructural se ha encontrado la presencia de un circuito que une estructuras corticales y subcorticales encargadas del control conductual, y de determinar la saliencia de lo percibido. Este circuito va desde la corteza orbitofrontal, (OFC por sus siglas en inglés) ubicada en la corteza prefrontal, hacia el estriado ventral y la cabeza del caudado hasta el tálamo dorsomedial para luego retornar a la OFC. Estudios posteriores han añadido a este circuito el hipocampo, la corteza cingulada anterior (CCA) y la amígdala, encargados de aportar el componente emotivo a nuestras decisiones^{11,12}.

Dada la probada asociación entre alteraciones en este circuito y modificaciones conductuales, especialmente en el

control de impulsos y la toma de decisiones¹³⁻¹⁵, se ha investigado su participación en TOC, encontrándose en la RNM una disminución del tamaño de la OFC, hallazgo que ha sido bastante replicado¹⁶⁻¹⁹. Además, se han observado alteraciones en otras áreas del circuito, como una reducción del tamaño estriatal^{20,21}, aumento de tamaño de la CCA²², tálamo¹⁹ y ganglios basales²³.

Neuroanatomía funcional

La hipótesis de la participación de la OFC en TOC ha sido confirmada en varios estudios con imágenes funcionales en reposo. Se ha mostrado un hipermetabolismo en la OFC y en la cabeza del núcleo caudado.²⁴

Además, se ha investigado la asociación de estas alteraciones con el tipo y la intensidad sintomatológica de los pacientes obsesivos. Usando PET se encontró que pacientes con predominio de obsesiones y compulsiones relacionadas a la higiene tenían un aumento bilateral de la perfusión de la CCA. Mientras que aquéllos con síntomas de chequeo tenían un aumento del flujo en el estriado, lo contrario que aquéllos con obsesiones de simetría.³⁰

En la mayoría de los estudios con resonancia nuclear magnética funcional se han realizado pruebas de estimulación sintomática, en las que se ha visto aumento de la activación de la OFC, la CCA, el estriado, la amígdala y la insula en los pacientes *versus* controles²⁵⁻²⁸. La actividad cerebral de estas áreas no es propia de pacientes, sino que también se presenta en controles, solo que en menor cantidad²⁹. Además se ha encontrado que en pacientes con obsesiones de lavado hay mayor activación de las áreas implicadas en la percepción de emoción y disgusto (regiones visuales y corteza insular), junto a corteza prefrontal ventrolateral, giro parahipocampal y amígdala³¹. En aquellos con obsesiones de chequeo: mayor activación de las regiones frontoestriatal y tálamo y en pacientes acumuladores: metabolismo de la glucosa reducido en el giro cingulado posterior (*vs* controles) y de la corteza cingulada dorsal anterior (*vs* TOC no acumuladores)³².

Otro foco de estudio es la influencia de la terapia, tanto farmacológica como psicoterapéutica en las alteraciones antes descritas, donde se ha encontrado que un menor metabolismo de en la OFC podría predecir una mejor respuesta a terapia farmacológica y cognitivo conductual^{33,34}.

Cabe destacar que la mayoría de estos estudios han sido realizados mediante el método de "región de interés" en la que el investigador va a examinar dirigidamente el área cerebral donde cree que puede encontrar alguna alteración. Esto permite focalizar el trabajo, pero deja muchas áreas sin analizar.

La morfometría por análisis de "voxels" (*Voxel Based Morphometry, VBM*), es una técnica que permite el estudio

del cerebro completo, sin necesidad de contar con una hipótesis previa. Estos estudios han mostrado una disminución en la densidad de materia gris en la OFC^{35,36}, junto con un aumento en la sustancia gris estratificada³⁶, en pacientes con TOC vs controles.

ESTADO DE REPOSO CEREBRAL

El estudio del estado de reposo cerebral (*Resting State*, o RS) es una nueva técnica de neuroimagen funcional que tiene como principio el análisis de la actividad cerebral cuando el sujeto está en reposo, sin una actividad mental específica. La red neuronal que se activa ante el reposo, es lo que se llama la red por defecto o *default network*. Esta técnica aparece como ideal para el estudio de la patología psiquiátrica en general, ya que es independiente de la aplicación de pruebas, por lo tanto, más objetiva³⁷. Otro beneficio es el ser de menor costo e invasividad que el PET o el SPECT^{38,39}.

Para investigar estas conexiones se usa la capacidad de la resonancia nuclear magnética funcional (fRNM) de captar pequeñas variaciones en la densidad del tejido cerebral, que se modifica según la oxigenación sanguínea (BOLD por su sigla en inglés), siendo entonces el efecto BOLD reflejo de la actividad cerebral. Estudios previos han mostrado que una sincronía de actividad entre dos zonas cerebrales refleja que son parte de un mismo circuito neuronal⁴⁰⁻⁴⁵. Esto significa que si se encuentra una sincronía menor a la normal entre dos zonas cerebrales que normalmente funcionan coordinadas se deberá a una hipocoordinación entre estas, por lo que la conectividad funcional entre ambas zonas estará disminuida.

Esta técnica ya ha sido utilizada en esquizofrenia⁴⁶ y trastorno depresivo mayor⁴⁷, encontrándose alteraciones de la red neuronal por defecto.

El estudio del estado de reposo cerebral ha empezado a ser utilizado para analizar pacientes con TOC, sin embargo no tenemos conocimiento de alguna publicación que haya revisado y resumido sistemáticamente la información presente en este tema.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es hacer una búsqueda sistemática y revisión de la literatura publicada en el tema del RS en su aplicación al TOC. Nuestra hipótesis es que se encontrarán alteraciones en la relación entre corteza y estructuras subcorticales, en la línea de lo encontrado en neuroimágenes estructurales. Sin embargo dado que posiblemente se encontrará escasa información se realizará un análisis puramente descriptivo de los resultados.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática entre 01 Agosto del 2012 hasta 30 Agosto del 2012 en Pubmed, Scielo y Liliacs, con los términos MESH "*OCD*", "*Resting State*" y "*Default Network*". Buscando trabajos en español e inglés, obteniéndose 30 trabajos como resultado. Se revisaron luego las "referencias relacionadas" dadas por Pubmed y las referencias presentes en los 30 trabajos iniciales.

Esto dio un total de 323 *papers*. Mediante la lectura de los *abstracts* se seleccionaron 40 trabajos que fueron leídos de manera íntegra por uno de los autores, seleccionando para esta revisión 11 trabajos que cumplieran con las características de analizar pacientes con TOC, diagnosticado por los criterios del DSM-IV¹, usando la entrevista estructurada SCID I⁴⁸, sin importar si estaban con medicación o no, y que se les aplicara fRNM con protocolo de reposo.

Como criterios de exclusión se usó que se aplicara un método de análisis de reposo distinto a la fRNM, por ejemplo el EEG. Además, se excluyeron trabajos en los cuales se les aplicaran pruebas neurocognitivas o evocación de síntomas y/o que no se analizara el estado de reposo.

RESULTADOS

En los 11 trabajos seleccionados se observa que hasta el momento no hay una organización sistemática de la investigación, lo que hace que los trabajos sean poco comparables. Debido a esto, hemos preferido hacer una descripción breve de cada trabajo para finalizar analizando los elementos comunes que encontremos.

ALTERACIONES CORTICALES

Los resultados correspondientes a esta sección se resumen en la tabla 1.

En el trabajo de Yang del 2010⁴⁹ se realiza una comparación entre 22 pacientes con diagnóstico de TOC, vírgenes al tratamiento, contra 22 controles. Se busca medir la homogeneidad regional, que se define como la homogeneidad temporal en que dos regiones tienen BOLD similares, lo que permitiría suponer que entre estas regiones existe algún grado de coordinación neuronal⁵⁰.

Usando este método se encontró que los pacientes con TOC tienen una hipercoordinación de la CCA izquierda y una hipocoordinación del giro temporal inferior izquierdo. No se encontraron correlaciones entre los valores de homogeneidad regional y alguna variable clínica como el resultado en escala de Yale para TOC o Hamilton de Ansiedad. Los autores interpretan estos hallazgos como un desequilibrio en la fun-

Tabla 1 Alteraciones Corticales						
Autor	Muestra		Método de estudio	Área estudiada	Resultados	Conclusiones
	TOC	Control				
Yang et al. 2010	22	22	er-RNM / VBM	Cerebro completo	Pacientes con TOC tienen hipercoordinación de la CCA izquierda y una hipocoordinación del giro temporal inferior izquierdo No se encontraron correlaciones entre los valores de homogeneidad regional y alguna variable clínica	Se interpreta como un desequilibrio en la función del lóbulo frontal y la CCA La hiperactividad de la CCA podría ser la causante de una exagerada sensación de error
Ping Li et al. 2012	20	20	er-RNM / Método de "región de interés"	Corteza prefrontal anterior	Mayor conectividad de la corteza prefrontal con la ínsula y la corteza cingulada Menor conexión prefrontal con los giros pre y post central	Conectividad intrínseca anormal o funcional espontánea en el sistema de control cognitivo en el estado de reposo puede ser la base de la fisiopatología del TOC
Jingming Hou et al. 2012	23	23	er-RNM / VBM	Cerebro completo	Mayor amplitud en OFC y CCA Menor amplitud en cerebelo y en la corteza parietal	Además de la hipótesis de la anomalía en las zonas OFC y CCA, hay cambios en la actividad neuronal espontánea de la corteza parietal y cerebelo, que pueden cumplir un rol en la fisiopatología
Jang et al. 2010	22	22	er-RNM / Método de "región de interés"	Corteza cingulada posterior	Mayor activación de la corteza frontal medial	Resultados se asociaron positivamente con síntomas de limpieza y negativamente con síntomas de chequeo

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo; er-RNM: Resonancia nuclear magnética de estado de Reposo; VBM: análisis cerebro completo a través de voxels; CCA: corteza cingulada anterior; OFC: corteza órbita frontal.

ción del lóbulo frontal y la CCA. La hiperactividad de la CCA podría ser la causante de una exagerada sensación de error, lo que llevaría a los pacientes TOC a estar constantemente intranquilos, con la necesidad de corregir. La hiperactividad de la CCA en contexto de provocación de síntomas se asocia a mayor severidad del TOC⁵¹.

La hipocoordinación vista en este estudio es considerada como la causante de las alteraciones en memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas que se han descrito previamente en TOC⁵².

En otro estudio se estudió la corteza prefrontal⁵³. Tomando a 20 pacientes con TOC, sin medicación y los que fueron comparados con mismo número de controles, mirando como región de interés a la corteza prefrontal anterior. Los pacientes mostraron una mayor conectividad de la corteza prefrontal con la ínsula y la corteza cingulada, áreas asociadas fuertemente a mayor control cognitivo⁵⁴. Asimismo, se encontró una menor conexión prefrontal con los giros pre y post central, lo que podría hablar de una menor capacidad de inhibición motora⁵⁵.

Otros estudios han analizado la amplitud de las variaciones de baja frecuencia entre zonas cerebrales, según algunos

autores dos zonas con la misma amplitud en las variaciones no sólo tendrían una actividad coordinada temporalmente hablando, sino que existiría una conexión a nivel de vías neuronales entre ellas⁵⁶. Un estudio aplicó esta técnica a TOC⁵⁷ reclutando a 23 pacientes TOC (18 sin tratamiento) y lo comparó con 23 controles sanos usando análisis a cerebro completo. En este estudio se encontró que pacientes TOC tenían significativamente más amplitud en OFC y CCA, lo que se asociaba a mayor sintomatología. Algo novedoso fue la aparición de menor amplitud en cerebelo y en la corteza parietal, ambas zonas descritas como participantes en los síntomas cognitivos del TOC⁵⁸⁻⁶⁰.

Un estudio de J. H. Jang⁶¹ buscó diferencias en la RS según el tipo de síntomas, Usando 22 pacientes, sin tratamiento contra 22 controles, describe que una mayor activación de la corteza frontal medial se asoció positivamente con síntomas de limpieza y negativamente con síntomas de chequeo.

ALTERACIONES CONEXIÓN CORTICAL-SUBCORTICAL

Los resultados correspondientes a esta sección se resumen en la tabla 2.

Tabla 2		Alteraciones Conexión Cortical-Subcortical				
Autor	Muestra		Método de estudio	Área estudiada	Resultados	Conclusiones
	TOC	Control				
Harrison et al. 2009	21	21	er-RNM / VBM y Región de interés	Regiones ventral y dorsal de los ganglios basales (caudado y putamen)	Pacientes TOC tuvieron una mayor conectividad entre el estriado (caudado y putamen) ventral y la OFC Fuerza de la conectividad entre el estriado y la OFC tenía una correlación con la intensidad de la sintomatología	Se apoya la hipótesis de que el TOC está asociado con alteraciones funcionales de las redes corticoestriatales
Sakai et al. 2010	20	23	er-RNM / Método de Región de interés	Estriado y caudado dorsal. Estriado ventral superior e inferior	Mayor conectividad en pacientes entre el estriado ventral superior y varias regiones cerebrales, entre ellas la OFC y la corteza prefrontal No hay correlación significativa entre la fuerza de conectividad y la severidad de los síntomas	Evidencia directa que apoya el modelo fisiopatológico que incluye los ganglios basales en TOC
Zhang et al. 2010	18	16	er-RNM / VBM y Región de interés	39 regiones de interés y luego análisis de cerebro completo	Disminución de la conectividad funcional en las regiones temporales posteriores Mayor conectividad en regiones de control, como CCA	Los patrones organizacionales intrínsecos de la actividad cerebral están alterados en el TOC, esto nos da evidencia empírica de la conectividad funcional aberrante de los sistemas del cerebro en pacientes con este desorden
Stern et al. 2012	30	32	er-RNM/ Región de interés	Red fronto-parietal	Red frontoparietal hiperactivada Mayores conexiones entre red frontoparietal y red de reposo Mayor conexión entre zonas de la red frontoparietal y áreas motoras Menor conectividad interna en la red de reposo	TOC está asociado a conectividad funcional intrínseca anormal. La alteración entre la red de reposo y la red frontoparietal en reposo puede contribuir a aspectos del fenotipo del TOC

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo; er-RNM: Resonancia nuclear magnética de estado de Reposo; VBM: análisis cerebro completo a través de voxels; CCA: corteza cingulada anterior; OFC: corteza órbita frontal

Un trabajo español del 2009⁶² usó fRNM para comparar la conectividad del circuito cortico estratial en pacientes TOC vs controles. Analizaron 21 pacientes TOC, con medicamentos, contra 21 controles sanos. Se vio la conectividad usando las regiones ventral y dorsal de los ganglios basales (caudado y putamen) como regiones de interés. Se vio que las cuatro regiones estaban ampliamente conectadas con regiones corticales, tanto en pacientes como en controles. Los pacientes tuvieron una mayor conectividad entre el estriado (caudado y putamen) ventral y la OFC, mientras que los controles tuvieron una mayor conectividad entre el caudado ventral y la corteza temporal. Un aspecto importante fue que la fuerza de la conectividad entre el estriado y la OFC te-

nía una correlación con la intensidad de la asintomatología con una r^2 pearson de 0.57, incluso al controlar por síntomas ansiosos y depresivos.

Otro trabajo que apoya estos hallazgos es el de Sakai⁶³ que estudia una muestra de 20 pacientes TOC sin tratamiento vs 23 controles. También encontró una mayor conectividad en pacientes entre el estriado ventral superior y varias regiones cerebrales, entre ellas la OFC y la corteza prefrontal.

En esta línea Zhang⁶⁴ se encargó de evaluar la conectividad entre áreas corticales y subcorticales, basándose en Dosenbach quien planteó la existencia de circuitos de control "de arriba hacia abajo" y que a nivel de las regio-

Tabla 3		Otros hallazgos				
Autor	Muestra		Método de estudio	Área estudiada	Resultados	Conclusiones
	TOC	Control				
Meunier et al. 2011	18	18	er-RNM/ VBM	Cerebro completo	En TOC como en los pacientes con dependencia se observó una menor fuerza de conexión entre las regiones superiores e inferiores de la OFC derecha Menor fuerza de conexión se correlacionaba con mayor sintomatología compulsiva en ambos cuadros En TOC se encontró una menor conectividad con el cíngulo posterior	La conectividad orbitofrontal puede servir como un biomarcador para la compulsividad para categorías diagnósticas
Fitzgerald et al. 2011	60	60	er-RNM/ Región de interés	Tálamo y núcleo estriado	Todos los pacientes tenían mayor conectividad entre la corteza prefrontal y el estriado dorsal En pacientes pediátricos se observó una conectividad disminuida entre el regiones subcorticales y la CCA, la disminución se correlacionaba con la severidad del TOC	Algunas de las alteraciones en TOC no son estáticas sino que van evolucionando con el neurodesarrollo

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo; er-RNM: Resonancia nuclear magnética de estado de Reposo; VBM: análisis cerebro completo a través de voxels; CCA: corteza cingulada anterior; OFC: corteza órbita frontal

nes "controladas" existirían múltiples regiones neuronales con funciones precisas e interconectadas unas con otras⁶⁵. En TOC se han descrito algunas alteraciones en los niveles de control cortical como corteza prefrontal y CCA⁶⁶. Para probar esto tomaron 18 pacientes con TOC (5 sin tratamiento), contra 16 controles sanos. Se analizaron 39 regiones de interés. Posteriormente se realizó un análisis de cerebro global rápido usando 45 regiones de interés por hemisferio. Se encontró una alteración de la arquitectura de las conexiones entre corteza prefrontal y otras áreas cerebrales, existiendo una menor conectividad con la corteza temporal, lo que se asociaría a una menor capacidad de integrar información, llevando a una peor respuesta en test neurocognitivos. Asimismo, se observó una mayor conectividad local en la CCA, lo que va en la línea de lo descrito previamente.

Tomando los trabajos anteriores como base, un trabajo americano⁶⁷ evaluó la existencia de dos circuitos alterados en TOC, por un lado la "red frontoparietal" planteada por Zhang⁶³ que estaría hiperactivada cuando la atención está puesta en un estímulo y la "red por defecto" que es la que se apagaría cuando aparece un estímulo en la atención. En una muestra de 30 pacientes con TOC (17 sin medicación) y 32 controles mostraron que los pacientes tenían mayores conexiones entre ambas redes, además de tener mayor conexión

entre zonas de la red frontoparietal y áreas motoras. Junto a esto, los pacientes TOC mostraron una menor conectividad interna en la red por defecto. Para los autores esto se puede interpretar que en la patología del TOC había una tendencia natural a activar la red frontotemporal (o de atención dirigida) con una dificultad de activar la red de reposo.

OTROS HALLAZGOS

Los resultados correspondientes a esta sección se resumen en la tabla 3.

Pacientes con TOC fueron comparados con sujetos con abuso de sustancias en un artículo reciente⁶⁸, ya que se han encontrado alteraciones a nivel de la OFC tanto en TOC⁶⁹, como en adicción⁷⁰.

Compararon 18 controles sanos, 18 TOC y 18 pacientes con dependencia a estimulantes, haciendo un análisis por cerebro completo. Tanto los TOC como los pacientes con dependencia mostraron una menor fuerza de conexión entre las regiones superiores e inferiores de la OFC derecha. Esta menor fuerza se correlacionaba con la sintomatología compulsiva en ambos cuadros con un Rho de Spearman de 0.54. Además, en pacientes TOC se encontró una menor conectivi-

dad con el cíngulo posterior, confirmando la alteración de la OFC en las compulsiones.

El TOC pediátrico fue analizado en el trabajo de Fitzgerald⁷¹ que tomó 60 pacientes con TOC de 8 a 50 años y los comparó con 61 controles sanos, usando como regiones de interés al tálamo y el estriado. Se mostró que algunas de las alteraciones en TOC no son estáticas sino que van evolucionando con el neurodesarrollo. Todos los pacientes tenían mayor conectividad entre la corteza prefrontal y el estriado dorsal, pero sólo en entre 8 y 12 años existía una menor conectividad entre las regiones subcorticales y la CCA. La disminución de esta conexión se asoció a mayor intensidad en síntomas. Esta alteración podría condicionar la dificultad de controlar los comportamientos compulsivos⁷².

LIMITACIONES

La heterogeneidad de la metodología de los estudios revisados no permite realizar conclusiones acabadas, así como tampoco realizar técnicas de meta-análisis que podrían haber ayudado a realizar análisis integradores de la evidencia.

CONCLUSIONES

Como ya fue mencionado, los resultados de los artículos son disimiles, sin embargo, aparecen algunos puntos que se repiten y permiten pensar en algunas conclusiones.

El TOC no es causado por una única alteración en los circuitos cerebrales, sino que por múltiples variaciones en distintos circuitos, que se correlacionan con la variedad de síntomas ansiosos y cognitivos encontrados en el trastorno. Desde este punto de vista, la percepción constante de error y necesidad de chequeo podría deberse a una hiperconexión interna en la CCA. La dificultad para el control de las compulsiones podría ser causada por alteraciones a nivel de la OFC.

Aparecieron alteraciones en regiones no clásicamente asociadas a TOC, como la corteza temporal y el cerebelo, aunque su participación en la etiopatogenia del trastorno está aún en estudio.

No se han encontrado alteraciones propias del TOC y ausentes en controles. Hay mayor o menor conectividad comparativa, pero en todos los trabajos se recalca que aquellas conexiones se encuentran presentes en pacientes y controles. Las diferencias serían más cualitativas que cuantitativas, pudiendo el TOC ser la expresión patológica fruto de la desregulación de procesos normales.

Aún existen múltiples áreas que no han sido estudiadas a cabalidad, como el TOC pediátrico, donde sin embargo se han hecho importantes avances en las escalas de medición y el conocimiento que tenemos de la farmacoterapia.^{73,74}

Tampoco se ha evaluado a cabalidad la asociación de alteraciones funcionales cerebrales con tipo e intensidad de sintomatología.

Se planteó en los estudios la posibilidad de que el TOC consistiese en la imposibilidad de inactivar la red frontotemporal "de acción" para pasar a la red por defecto "de reposo". Esta hipótesis parece ser integrativa e interesante, pero debe ser comprobada en nuevos estudios.

El estudio de la neurobiología del TOC está lejos de completarse. Sin embargo, el estudio del estado de reposo ha dado un paso adelante permitiendo analizar una nueva variable en los circuitos cerebrales basales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., Text Revision. American Psychiatric Publishing, 2000.
2. Leon AC, Portera L, Weissman MM. The social costs of anxiety disorders. *British Journal of Psychiatry*. 1995;Supplement:19-22.
3. Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153:783-8.
4. Murray C, Lopez A. The Global Burden of Disease. A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. USA: World Health Organisation, 1996.
5. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41:949-58.
6. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45:1094-9.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1994;55(Suppl.):5-10.
8. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):228-38.
9. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics: Part B Neuropsychiatric Genetics*. 2005;134:13-9.
10. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics*. 2006;78:815-26.
11. Lawrence AD, Sahakian BJ, Robbins TW. Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*. 1998;2:379-88.
12. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*. 2003;54:504-14.
13. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*. 1985;35:1731-41.
14. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal

- cortex. *Cognition*. 1994;50:7–15.
15. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264:1102–5.
 16. Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, et al. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2004;38:193–9.
 17. Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2004;16:342–9.
 18. Atmaca M, Yildirim BH, Ozdemir BH, Aydin BA, Tezcan AE, Ozler AS. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30:1051–7.
 19. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31:46–52.
 20. Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:824–30.
 21. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, et al. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:1049–56.
 22. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, et al. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:826–32.
 23. Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, et al. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*. 1992;45:115–21.
 24. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2004;132:69–79.
 25. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160:522–32.
 26. Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*. 2006;26:32–49.
 27. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. 2001;6:82–101.
 28. Remijnse PL, van den Heuvel OA, Veltman DJ. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Current Medical Imaging Reviews*. 2005;1:331–51.
 29. Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, et al. Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry*. 2003;53:482–93.
 30. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54:751–6.
 31. van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res*. 2004;132:225–37.
 32. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1038–48.
 33. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:690–4.
 34. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:782–91.
 35. Valente AA Jr, Miguel EC, Castro CC, Amaro E Jr, Duran FL, Buchpiguel CA, et al. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*. 2005;58:479–87.
 36. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61:720–30.
 37. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *The American Journal of Psychiatry*. 2003;160:2209–15.
 38. Lui S, Ouyang L, Chen Q, Huang X, Tang H, Chen H, et al. Differential interictal activity of the precuneus/posterior cingulate cortex revealed by resting state functional MRI at 3T in generalized vs. partial seizure. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;27:1214–20.
 39. Lui S, Huang X, Chen L, Tang H, Zhang T, Li X, et al. High-field fMRI reveals an acute impact on brain function in survivors of the magnitude 8.0 earthquake in China. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:15412–7.
 40. Goncalves SI, de Munck JC, Pouwels PJW, Schoonhoven R, Kuijer JPA, Maurits NM, et al. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *Neuroimage*. 2006;30:203–13.
 41. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:11053–8.
 42. Leopold DA, Murayama Y, Logothetis NK. Very slow activity fluctuations in monkey visual cortex: implications for functional brain imaging. *Cerebral Cortex*. 2003;13:422–33.
 43. Shmuel A, Leopold DA. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest. *Human Brain Mapping*. 2008;29:751–61.
 44. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:700–11.
 45. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb Cortex*. 2008;18:2735–47.
 46. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007;164:450–7.
 47. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual

- cingulate cortex and thalamus, *Biol Psychiatry*. 2007;62:429–37.
48. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structures Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders-Patient Edition (CID-I/P). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1994.
 49. Yang T, Cheng Y, Li H, Jiang H, Luo C, Shan B, et al. Abnormal regional homogeneity of drug-naive obsessive-compulsive patients. *NeuroReport*. 2010;21:786–90.
 50. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*. 2004;22:394–400.
 51. Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci*. 2003;14:347–53.
 52. Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, et al. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*. 2009;43:784–91.
 53. Li P, Li S, Dong X, Luo J, Han H, Xiong H, et al. Altered resting state functional connectivity patterns of the anterior prefrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport*. 2012;23:681–6.
 54. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:12569–74.
 55. Alexander WH, Brown JW. Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nat Neurosci*. 2011;14:1338–44.
 56. Kiviniemi V, Jauhiainen J, Tervonen O, Paakko E, Oikarinen J, Vainionpää V, et al. Slow vasomotor fluctuation in fMRI of anesthetized child brain. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;44:373–8.
 57. Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2012;138:313–21.
 58. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 2009;132:853–68.
 59. Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, et al. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Research*. 2008;163:236–47.
 60. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*. 2005;57:901–10.
 61. Jang JH, Kim JH, Jung WH, Choi JS, Jung MH, Lee JM, et al. Functional connectivity in fronto-subcortical circuitry during the resting state in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*. 2010;474:158–62.
 62. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66:1189–200.
 63. Sakai Y, Narumoto J, Nishida S, Nakamae T, Yamada K, Nishimura T, et al. Corticostriatal functional connectivity in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*. 2011;26:463–9.
 64. Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, et al. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36:23–31.
 65. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:11073–8.
 66. Penades R, Catalan R, Rubia K, et al. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22:404–10.
 67. Stern ER, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Taylor SF. Resting-State Functional Connectivity between Fronto-Parietal and Default Mode Networks in Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS ONE*. 2012;7:e36356.
 68. Meunier D, Ersche KD, Craig KJ, Fornito A, Merlo-Pich E, Fineberg NA, et al. Brain functional connectivity in stimulant drug dependence and obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*. 2012;59:1461–8.
 69. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:525–49.
 70. Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry*. 2008;63:256–62.
 71. Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER, Angstadt M, Hanna GL, Abelson JL, et al. Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;50:938–48.
 72. Rubia K, Smith AB, Woolley J, et al. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp*. 2006;27:973–93.
 73. Ulloa R, De la Peña F, Higuera F, Ávila J, et al. Estudio de validez y confiabilidad de la versión en español de la escala yale-brown de trastorno obsesivo compulsivo para niños y adolescentes. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:216–21.
 74. Rosa-Alcázar AI, Iniesta-Sepúlveda M, Rosa-Alcázar A. Los tratamientos farmacológicos en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo en niños y adolescentes: Una revisión cualitativa. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(3):196–203.