

Relación entre el déficit de las funciones ejecutivas dependientes de la corteza orbito-frontal y la alteración de la introspección, en pacientes con depresión mayor

Valentina Ortiz-Skinner¹, Angie M. Perrett-Carvajal²

1. Médica psiquiatra - Egresada del posgrado de psiquiatría de la Universidad El Bosque

2. Médica residente de psiquiatría, ICSN – Clínica Montserrat, Universidad El Bosque.

Correspondencia: vale13@msn.com, perrettangie@gmail.com

Resumen

Introducción: Se ha evaluado la introspección en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), encontrando una relación inversamente proporcional entre el grado de introspección y la gravedad de los síntomas depresivos. Las funciones ejecutivas están determinadas por la integridad y el buen funcionamiento de la corteza orbito-frontal (COF), que interviene en los procesos de atribución correcta de prioridades que influyen en la conducta. Es así como se plantea que la alteración de la COF podría resultar en una incapacidad para la atribución adecuada de los síntomas de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la relación entre la alteración de las funciones ejecutivas que dependen de la COF y la conciencia de enfermedad en pacientes con TDM.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal. Se utilizó la entrevista MINI para confirmar el diagnóstico de TDM y se estableció la severidad del mismo con la escala MADRS. Se aplicó la prueba Stroop para medir la alteración de funciones ejecutivas y la escala SAI-E para la introspección.

Resultados: Se recolectó una muestra de 16 pacientes, 9 de ellos presentaron alta interferencia en el Stroop (56.3%) y 10 tuvieron adecuada introspección (62.5%). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los resultados de la prueba Stroop y SAI-E ($p=0,152$).

Conclusiones: No se comprobó relación entre la alteración de funciones ejecutivas que dependen de la corteza orbitofrontal y la introspección en la muestra estudiada de pacientes con TDM. Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes y que evalúen posibles variables de confusión.

Palabras Clave: Trastorno Depresivo Mayor, Introspección, Funciones Ejecutivas, corteza orbitofrontal.

Summary

Introduction: Introspection has been evaluated in patients with major depressive disorder (MDD) finding an inversely proportional relationship between the degree of introspection and the severity of depressive symptoms. Executive functions are determined by the integrity and proper functioning of the orbitofrontal cortex (COF). It intervenes in processes of correct attribution of priorities that influence behavior. Thus, it is proposed that COF disfunction could result in an altered insight.

Objective: To determine the relationship between COF executive functions alteration and insight of disease in patients with MDD.

Methods: A cross-sectional study was carried out. The MINI interview was performed to confirm diagnosis and MADRS to determine severity of MDD. Stroop test was applied to measure alteration of executive functions and SAI-E scale for introspection.

Results: A sample of 16 patients was collected, 9 of them presented high interference in the Stroop (56.3%) and 10 had adequate introspection (62.5%). No statistically significant association was found between the results of the Stroop test and SAI-E ($p = 0.152$).

Conclusions: There was no relationship between COF executive functions alteration and insight of disease in patients with MDD in the sample studied. Additional studies are required with larger samples and evaluating possible confounding variables.

Key words: Depressive disorders, awareness, Executive Functions, Orbitofrontal Cortex.

Introducción

La depresión mayor es uno de los trastornos mentales más frecuentes y de mayor relevancia en la práctica clínica y en la salud pública. Tanto así, que en marzo de 2017 la OMS y OPS dieron a conocer que el trastorno depresivo mayor (TDM) es la principal causa de problemas de salud y discapacidad en todo el mundo (1). En la encuesta nacional de salud mental 2015 se encontró una prevalencia de 14.6% de los trastornos afectivos (2), siendo la depresión mayor en nuestro país una de las cinco causas principales asociadas con ausencia laboral y productividad perdida (2).

Las personas con depresión presentan síntomas de tipo afectivo, pero además de estos síntomas mencionan dificultades relacionadas con la memoria y la concentración. Estudios han evidenciado que esto podría encontrarse relacionado con la alteración de las funciones ejecutivas (4,5). Más del 70% de los pacientes que responden al tratamiento siguen presentando síntomas cognitivos, los cuales son unos de los síntomas más frecuentes en esta enfermedad

y se han relacionado de manera significativa con recaídas tras el tratamiento. Lo que nos indica la necesidad de desarrollar o reorientar estrategias de tratamiento diferentes, dirigidas a estos síntomas específicos (5,6,7).

En algunos estudios han observado aumento de la perseverancia, la cual es una medida ampliamente utilizada en el control ejecutivo y la flexibilidad cognitiva. Esta inflexibilidad cognitiva se encuentra relacionado con la corteza orbito frontal la cual es la región que interviene en los procesos de atribución correcta de prioridades, esto podría resultar en una incapacidad para la atribución adecuada de los síntomas a la enfermedad provocando finalmente una alteración de la introspección (8,9).

Las funciones ejecutivas son un aspecto de la cognición que contribuye en la toma de decisiones y en los procesos de pensamiento más sofisticados como la iniciación, planificación, ejecución y anticipación de una tarea. Estas funciones son responsables del

control de la atención, inhibición, flexibilidad y organización de la tarea. Los estudios neuropsicológicos de las funciones ejecutivas en paciente jóvenes y de mediana edad con trastorno depresivo mayor en diferentes estadios de severidad, han demostrado, daños principalmente a nivel de la fluidez verbal planificación y estrategia y memoria de trabajo espacial (6,8,9).

Se ha evaluado la introspección en pacientes con depresión mayor, encontrando una relación inversamente proporcional entre el grado de introspección y la gravedad de los síntomas depresivos. Por otro lado, según lo estudiado por Xavier Amador en pacientes psicóticos, el grado de introspección no se asocia con la gravedad de la enfermedad sino con la alteración en el funcionamiento psicosocial, pudiendo establecer una posible relación entre la conciencia de enfermedad y el deterioro neuropsicológico (10).

La alteración de la corteza orbitofrontal (COF) podría resultar en una incapacidad para la atribución adecuada de los síntomas de la enfermedad (8). Los sujetos con introspección pobre muestran un desempeño igualmente pobre en las pruebas neuropsicológicas, demostrando una tendencia alta a la perseverancia y déficit severo en la flexibilidad del pensamiento abstracto (8).

Las funciones ejecutivas son complejas y se requieren para planificar, organizar, guiar, revisar, regularizar y evaluar el comportamiento necesario para adaptarse eficazmente al entorno y para alcanzar metas (9). Están determinadas por la integridad y el buen funcionamiento de la corteza prefrontal, donde se destacan los circuitos dorsolateral, orbitofrontal (COF) y ventromedial. Específicamente la COF es la región que

interviene en los procesos de atribución correcta de prioridades, muy importante en el procesamiento de los acontecimientos y pensamientos que influyen en la conducta (7).

Es así como se podía plantear que la alteración de la COF podría resultar en una incapacidad para la atribución adecuada de los síntomas de la enfermedad (8). La conciencia de padecer una enfermedad, depende de la aceptación de que los síntomas son parte de una enfermedad determinada. Adicionalmente, la adherencia al tratamiento es un comportamiento que está directamente relacionado con la introspección. Estos son aspectos que se evalúan para definir la introspección de una enfermedad (10).

Lo anterior nos lleva a la hipótesis de que la alteración de las funciones ejecutivas, en especial las dependientes de corteza orbitofrontal, pueden estar relacionadas con el grado de introspección en pacientes con trastorno depresivo mayor. De esta manera, se plantea el objetivo del presente estudio de determinar la relación entre la alteración de las funciones ejecutivas que dependen de la COF y la conciencia de enfermedad en pacientes con TDM.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional analítico de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM), en tratamiento hospitalario, que fueran mayores de 18 años y menores de 65 años. Se excluyeron los pacientes con trastornos neurocognitivos, lesiones neuroanatómicas, discapacidad intelectual, trastorno por consumo de sustancias activo, trastornos afectivos con síntomas psicóticos y

condiciones que comprometieran la capacidad para la realización de la medición el día de la aplicación del instrumento.

Se utilizó la entrevista estructurada MINI (*International Neuropsychiatric Interview, MINI DSM-IV*) (11) para la confirmación diagnóstica del TDM. Se estableció la severidad del TDM con la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), escala de 10 ítems en torno a los criterios diagnósticos de TDM que también evalúa el riesgo suicida (12). Se aplicó la prueba Stroop (13) para medir alteración de funciones ejecutivas y la escala SAI-E para medir la introspección (10).

Se realizó un muestreo no aleatorio, secuencial, por conveniencia.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados durante en el periodo del primer semestre del año 2018 para revisar los criterios de inclusión y registrar los datos sociodemográficos, antecedentes médicos y psiquiátricos. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de ingreso de TDM, sin tener en cuenta la severidad de la depresión, ni de la ansiedad.

Posterior a la aceptación de la participación y la firma del consentimiento informado, se aplicó la entrevista estructurada MINI en la subescala de depresión para confirmar los criterios diagnósticos por DSM-IV-TR (11). Se excluyeron del estudio los pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico de depresión de acuerdo a MINI.

A los pacientes que se les confirmó el diagnóstico de TDM, posteriormente se les aplicó MADRS, con el objetivo de determinar la severidad del cuadro depresivo actual y hacer un análisis estratificado con cada grado

de severidad de la enfermedad depresiva y las variables de estudio (alteración de funciones ejecutivas e introspección).

Seguidamente se realizó la prueba Stroop, para evaluar las funciones ejecutivas que dependen de la corteza orbito frontal. Los resultados de esta prueba dan una medida de la flexibilidad cognitiva y la tolerancia a la ambigüedad en relación al juicio que se realiza del entorno, incluyendo los propios sentimientos. En la medición del Stroop, se tomaron en cuenta los niveles de interferencia, que se definen como altos y bajos (13).

Luego, se aplicó la escala que evalúa el nivel de introspección durante el episodio actual. La escala para la evaluación de la introspección expandida (SAI-E) fue validada en Colombia por psiquiatras de la Universidad de Antioquia (10). Consta de 3 partes: la primera, con 9 preguntas, indaga acerca de la conciencia de enfermedad como tal, con un determinado número de síntomas. La segunda, valora la conciencia de necesidad de tratamiento. Y la tercera, evalúa el cumplimiento del tratamiento o adherencia farmacológica (10). De esta evaluación se totalizan las respuestas, con un puntaje máximo de 24 y un mínimo de cero. No hay punto de corte específico definido. Para nuestro estudio se promediaron los resultados para obtener un punto de corte de 19 puntos. Los puntajes por encima de 19 se interpretaron como adecuada introspección y los que estuvieron por debajo, como pobre introspección.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (Versión 21). Se utilizaron distribuciones de frecuencias, proporciones y pruebas de asociación (Chi

cuadrado y prueba exacta de Fischer). Adicionalmente se realizó un análisis cualitativo entre los resultados del test de Stroop y la escala para la evaluación de la introspección expandida (SAI-E).

El estudio fue aprobado por un comité independiente de ética en investigación.

Resultados

Se recogió una muestra de 16 pacientes diagnóstico confirmado de trastorno depresivo mayor entre enero y mayo de 2018. La mayoría de los pacientes era de sexo femenino (68,8%) y la distribución de edad tuvo mayor concentración en la adultez

intermedia. La mayoría de los pacientes se eran solteros o divorciados (62,6%). En cuanto a la escolaridad, encontramos que la mayoría de los pacientes había terminado una carrera profesional (50%) o estudios técnicos (18,8%) (Tabla 1).

En la distribución de la severidad de la depresión, la mayoría de los pacientes tenían una depresión moderada (62,5%), seguidos por los que tenían depresión leve (25%). EL tiempo de evolución de la enfermedad estaba distribuido en igual frecuencia entre los que tenían cero a dos años del diagnóstico y los que tenían dos a siete años (37,5% respectivamente) Tabla 2).

Tabla 1. Características Sociodemográficas

		Género		Totales n (%)
		Mujeres n (%)	Hombres n (%)	
Edad	Adultez joven (18-40 años)	5 (31,3)	2 (12,5)	7 (43,8)
	Adultez intermedia (41-64 años)	6 (37,5)	3 (18,8)	9 (56,3)
Escolaridad	Bachiller	4 (25)	1 (6,3)	5 (31,3)
	Técnico	2 (12,5)	1 (6,3)	3 (18,8)
	Universitario	5 (31,3)	3 (18,8)	8 (50)
Estado civil	Soltero	4 (25)	1 (6,3)	5 (31,3)
	Casado	2 (12,5)	2 (12,5)	4 (25)
	Unión libre	1 (6,3)	1 (6,3)	2 (12,5)
	Divorciado	4 (25)	1 (6,3)	5 (31,3)

Tabla 2. Características de la Depresión

		n (%)
Severidad (MADRS)	Leve	4 (25)
	Moderada	10 (62,5)
	Severa	2 (12,5)
Tiempo de evolución	0 a 2 años	6 (37,5)
	2 a 7 años	6 (37,5)
	Mas de 7 años	4 (25)
Antecedente de recuperación	Si	8 (50)
	No	8 (50)
Antecedentes de síntomas psicóticos	Si	2 (12,5)
	No	14 (87,5)
Depresión refractaria	Si	4 (25)
	No	12 (75)

Tabla 3. Asociación entre funciones ejecutivas e introspección

		Alteración en funciones ejecutivas (Stroop)		
		Alta	Baja	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Introspección (SAI-E)	Mala	2 (12,5)	4 (25)	6 (37,5)
	Buena	7 (43,8)	3 (18,8)	10 (62,5)
Total		9 (56,3)	7 (43,8)	16 (100)

La alteración de las funciones ejecutivas determinada mediante el nivel de interferencia de la prueba Stroop resultó alto en el 56,3%. El grado de introspección, de acuerdo con los puntajes de la escala SAI-E, fue adecuado en 62,5% de los pacientes con TDM (Tabla 3).

En el análisis bivariado, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el déficit de las funciones ejecutivas dependiente de la corteza orbitofrontal y la pobre introspección de la enfermedad (Chi-cuadrado 2,048; $p=0,152$. Prueba exacta de Fisher 2,763; $p=0,3024$). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de diferente severidad de la depresión con el grado de introspección, ni con la interferencia en el STROOP ($p>0,005$).

Discusión

En el presente estudio intentamos probar la hipótesis de la relación entre la alteración en las funciones ejecutivas que dependen de la corteza orbitofrontal y la pobre introspección en una muestra de pacientes hospitalizados con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

En general, las características de la muestra recogida no difieren a lo reportado en el mundo en cuanto a la distribución de sexo,

edad y otras variables sociodemográficas de los pacientes con depresión mayor (1,2,4). En cuanto a las características de la depresión, la mayoría de los pacientes presentaban una depresión moderada, esto a consecuencia de que la recolección de los datos se hizo predominantemente varios días después del ingreso hospitalario, por lo que la severidad ya había disminuido encontrado incluso varios pacientes con depresión leve. Esta variable puede ser un factor de confusión debido a que la mejoría de la depresión podría originar también una mejoría de las variables centrales de este estudio. Esto también ha sido contemplado por otros autores (5).

Al hacer un análisis estratificado en los grupos de severidad de la depresión, con la alteración de las funciones ejecutivas, se observó que los pacientes con depresión moderada tuvieron una tendencia a actuar con menor eficacia, menor capacidad de adaptación y pobre resolución de problemas internos e interpersonales, lo que resultó en una mayor interferencia en la prueba Stroop. En esta situación se evidencia un posible factor de confusión dado por el tratamiento farmacológico instaurado en cada paciente, especialmente referente a medicamentos que alteren el estado de alerta y atencional. Esta variable no se controló, lo que implica una limitación de nuestro estudio.

Cuando se realizó un análisis estratificado de las variables introspección y severidad de la depresión, encontramos un alto grado de conciencia de enfermedad en los pacientes con mayor severidad, lo que pudiese corresponder a la conciencia de los pacientes del deterioro en la funcionalidad de sus actividades cotidianas, muy frecuente en las depresiones severas. Esta observación es significativa, ya que va en contra de la hipótesis aquí estudiada. Esta variable tampoco se controló pudiendo ser otra variable de confusión y también implica una limitación de este estudio.

Por último, el objetivo del trabajo de probar la asociación que podría existir entre el déficit de las funciones ejecutivas dependientes de la corteza orbito frontal y la alteración en la conciencia de enfermedad en pacientes con depresión, no se encontró. Esto puede deberse a una real independencia entre esas variables o a un error estadístico tipo II, por la pequeña muestra recogida. Esta es la más importante limitación de nuestro estudio. Esto se debió a la cantidad de recursos de tiempo de dedicación de las investigadoras y de la disponibilidad total de tiempo de muestreo secuencial por conveniencia.

Por lo anterior se considera importante para futuros estudios ampliar la muestra, teniendo en cuenta los diferentes grados de severidad de la depresión; así como ampliar la medición de las funciones ejecutivas con un pool de pruebas neuropsicológicas que evalúen más áreas de la corteza prefrontal y funciones ejecutivas, ya que la introspección es una función metacognitiva que involucra varios aspectos, que no se realizaron en este estudio por factores económicos.

Referencias

- (1) Organización Pan Americana de la Salud. "Depresión: hablemos", dice la OMS, mientras la depresión encabeza la lista de causas de enfermedad. [Internet] Washington, DC: OPS; 2017 [consulta el 2 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13102:depression-lets-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health&Itemid=1926&lang=es
- (2) Gómez-Restrepo C. La Encuesta Nacional de Salud Mental-ENSM 2015. Rev Colomb Psiquiatr. 2016;45(Suppl 1):1.
- (3) Fleming S, Weil R, Nagy Z, Dolan R, Rees G. "Relating Introspective Accuracy to Individual Differences in Brain Structure". Science. 2010;329(5998):1541-3.
- (4) Psiquiatria.com. Alrededor del 50% de los pacientes con depresión en remisión no se considera a sí mismo recuperado. [Internet]. España: Psiquiatria.com; 2016 [consulta el 25 de abril de 2018]. Disponible en: <https://psiquiatria.com/tratamientos/alrededor-del-50-de-los-pacientes-con-depresion-en-remision-no-se-considera-a-si-mismo-recuperado/>
- (5) Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. Ann Gen Psychiatry. 2015;14:27.
- (6) Lozano LM, Acosta R. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Revista med. 2009;17(1):87-94.
- (7) Cooke M, Fannon D, Kuipers E, Peters E, Williams S, Kumari V. Neurological basis of

poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study". *Schizophrenia Research. Schizophr Res.* 2008;103(1-3):40-51.

(8) Shad M, Muddasani S, Keshavan M. (Ene 2006). Fisiopatología De La Introspección En La Esquizofrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2006;146(1):35-42.

(9) Flores JC, Ostrosky-Solís F, Lozano A. Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2008;8,(1):141-158.

(10) Navarro F., Holguin J., Cano J., Cardeño C., Gómez J., Jiménez K. et al. Validación de la versión para Colombia de la Escala de Evaluación de Introspección Expandida (SAI-E) en sujetos con trastornos afectivos y psicóticos. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2008;37(3):330-343.

(11) Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Soto M, Soto O. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI). Versión en Español 5.0.0 DSM-IV. Adaptada de: Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora LI, Lépine JP. (Hôpital de la Salpêtrière). Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan K.H, Knapp E., Sheehan M (University of South Florida). Madrid: Instituto IAP; 1998.

(12) Cano JF, Gómez-Restrepo C, Rondon C. Validación en Colombia del instrumento para evaluación de la depresión Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45(3):146-155.

(13) Rodríguez Barreto LC, Pulido N. del C, Pineda Roa CA. Psychometric properties of the Stroop color-word test in non-pathological Colombian population. *Universitas Psychologica.* 2016;15(2):255-272.