

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

PABLO BERETTA

ANDREA MARQUEZ LOPEZ MATO

“En casos excepcionales el demonio asedia el alma desde fuera con tentaciones peculiares (obsesión) o incluso llega a introducirse accidentalmente en el cuerpo (posesión)”.

“El manual distingue entre “posesión” y “obsesión”. Posesión es cuando el demonio invade físicamente un cuerpo humano. Obsesión es cuando una mente está llena de pensamientos malvados.”

Manual de exorcismo del Vaticano

INTRODUCCION

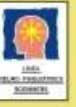
El estudio del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tiene un atractivo especial debido a que si bien es clasificada dentro de los trastornos de ansiedad (DSM IV), se diferencia en varios aspectos de sus pares, comparte signos y síntomas con trastornos psicóticos, su tratamiento sigue siendo un desafío, y nos siguen asombrando los relatos escuchados en el consultorio.

Se diferencia de los demás trastornos de ansiedad por tener comienzo precoz, distinta evolución, peor pronóstico, requerir tratamientos más complejos y cruentos, frecuente carga familiar, y compromiso neurobiológico más complejo.

A continuación revisaremos datos epidemiológicos, de diagnóstico, neurobiológicos y de estudios complementarios, la relación con las psicosis y con la inmunidad de esta “epidemia oculta”.

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

El trastorno obsesivo compulsivo tiene una prevalencia de vida de 2 a 3% y una prevalencia anual de 0.6%. Dentro de los trastornos psiquiátricos se encuentra cuarto en frecuencia, seguido de las fobias, del abuso de sustancias y de las depresiones.



La prevalencia en niños es mayor en varones, en adultos es similar, aunque algunos autores reportan una leve tendencia a favor de las mujeres.

La edad de comienzo más frecuente es 20 años, la mitad de los casos se manifiesta antes de los 25 años y el 85 % antes de los 35 años.

Frecuentemente se asocia a otros trastornos como afectivos, otros trastornos de ansiedad, abuso de sustancias, tricotilomanía y enfermedad de Gilles de la Tourette.

Aún con lo discapacitante de la sintomatología y con el aumento de la difusión de la enfermedad por los medios audiovisuales, sigue siendo tradicional que los pacientes suelen tardar entre 6 y 10 años en realizar la primera consulta, por la vergüenza que le despiertan sus "ridículos" comportamientos o por considerarlos parte de su forma de ser.

CLINICA

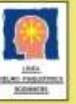
La enmarañada complejidad clínica de este trastorno supone la presencia de síntomas y signos abigarrados y cambiantes que van desde algunos cercanos a los pensamientos y conductas normales hasta otros rayanos con los fenómenos psicóticos.

Es por eso que creemos que para abordar el tema es más pedagógico realizar una descripción somera de la evolución del concepto histórico.

Así, a lo largo de los años el trastorno obsesivo compulsivo recibió distintas denominaciones según diferentes autores, cada uno de los cuales hizo hincapié en parte del cortejo sintomático para denominarlo:

Manía sin Delirio	Pinel
Monomanía Instintiva	Esquirol
Pseudomonomanía	Delasiauve
Locura Lúcida	Trelat
Locura de la duda	Falret
Locura de la duda con delirio de contacto	Legrand du Saulle
Enfermedad ruminativa	Griesinger
Paranoia Abortiva	Westphal
Paranoia Rudimentaria	Morselli
Neurosis	Janet, Freud, Schneider, Lewis, Pollit
Trastorno de Ansiedad (TOC)	DSM IV

Varios de estos autores fueron describiendo características y agregando otras para ir configurando el complejo semiológico de este trastorno.



Así, Pierre Janet en 1905 habla de obsesiones, compulsiones y de dudas. Griesinger agrega que deben ser forzadas, Kleist iterativas, Westphal egodistónicas y Luys procedentes de sí mismo.

Jaspers, en su “Psicopatología General”, se refiere a las obsesiones como “...aquellas ideas en las que el individuo está obligado siempre a pensar, mientras que está enteramente convencido de lo infundado de la angustia, de lo absurdo del impulso, de la imposibilidad de la idea...”. Así mismo, se refiere a la obsesión de validez cuando “...el individuo cree en un contenido significativo y sin embargo sabe que el contenido es falso. Existe una competencia entre convicción y saber lo contrario”. Y explica que “...en el juicio de la duda normal no es sentida la inexactitud ni la falsedad, ...el asunto queda indeciso en ese acto unitario...”.

Hay publicadas importantes diferencias de género.

En las mujeres predominan síntomas relacionados con la limpieza y agresiones, hay mayor comorbilidad con trastorno por pánico y depresión y mayores rasgos de personalidad *borderline* y dependiente.

Biológicamente se corresponde con menor actividad de la enzima MAO A, como veremos luego.

En el género masculino predominan los síntomas sobre simetría y de acumulación, y rasgos de personalidad obsesivo y esquizotípico. También son frecuentes los rituales de tocar. Se asocia más con síntomas hipomaniacos, abuso de sustancias e impulsividad.

La mayor comorbilidad del trastorno obsesivo compulsivo es con depresión mayor (55%), fobia social (23%),

fobia simple (21%) y ansiedad generalizada (20%), tricotilomanía, Tourette, y trastorno dismórfico corporal (50%), y psicosis (14%).

Obsesiones

Desde la psicopatología es imprescindible diferenciar la idea delirante de la idea sobrevalorada.

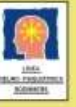
Las ideas sobrevaloradas tienen un desarrollo comprensible por estar ligado a la historia del sujeto.

Pueden ser sanas o patológicas por lo que están presentes en la melancolía, la hipocondría, la celotipia, la dismorfofobia y las disorexias. Y en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) cuando se pierde el *insight*.

Las ideas obsesivas, en cambio, no tienen comprensibilidad, son vistas como no normales por el mismo sufriente y no se modifican con su historia.

Wernicke nos enseña que “...no son consideradas como intrusos ajenos a la conciencia: por el contrario, los enfermos ven en ellas la expresión de su ser más íntimo y al luchar por ellas emprenden una lucha por la propia personalidad...”.

La definición actual se basa en el DSM IV, donde se describen como “imágenes, pensamientos, impulsos recurrentes y persistentes; experimentados como inapropiados; generadores de ansiedad y reconocidos por quien los padece como propios”.



Sabemos que entre obsesiones más frecuentes se encuentran las obsesiones de contaminación, dudas patológicas, obsesiones somáticas, y necesidad de simetría.

Compulsiones

En la otra vertiente del síndrome, las compulsiones son descritas clásicamente desde la teoría del impulso. Para Jaspers éste es “...una tendencia de descarga sin objetivo...”, provisto de “...de un desasosiego y de una tensión torturante...”. Las compulsiones serían impulsos patológicos.

La definición actual basada en el DSM IV las describe como “toda actividad mental o motora, de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas normas, destinada a contrarrestar la ansiedad provocada por las obsesiones o a la prevención de algún evento negativo (no conectados en forma realista).”

Pueden clasificarse en:

- a) mentales: contar, rezar, recitar, repetir palabras de significado opuesto en silencio.
- b) motoras: simples y complejas (rituales).

Leonhard menciona los rituales de acción y omisión.

Entre las compulsiones más frecuentes se encuentran: verificar, lavar, contar, preguntar, confesar, acumular, y simetría.

Acopio o acumulación

La compulsión de acumular llamada “acumulación” o “acopio” se presenta con más frecuencia en el género masculino con edad de comienzo temprano y con importante carga genética. Se asocia generalmente a ideas de incompletud, acompañado frecuentemente de tics. Presenta gran comorbilidad con ansiedad y depresión y conlleva importante disfunción social por las conductas de acopio en sí (diarios viejos, latas de pintura, trofeos, alimentos, etc...) y por las maniobras para ocultarlo.

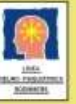
Frecuentemente asienta en una personalidad obsesiva de base.

Los pacientes suelen responder sólo parcialmente a los tratamientos farmacológicos, lo cual parece deberse a que presenta mayor compromiso neurobiológico, sobre todo en ganglios basales límbicos (hiperflujo).

Tics

Un tic es un movimiento, un gesto, o repetición motora, repentino, involuntario e iterativo. Los tics pueden ser vistos como un particular tipo de compulsiones.

Los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo presentan tics y por el otro lado, el 23% de las personas que sufren tics presentan trastorno obsesivo compulsivo clínico y el 46% subclínico.



Los tics tienen un inicio más precoz que el trastorno obsesivo, aunque la carga familiar es compartida.

Los tics pueden compartir síntomas con el trastorno obsesivo compulsivo como la preocupación por la apariencia, tocar, parpadear, mirada fija, conteos, simetría y orden.

Recordemos que el síndrome de Gilles de la Tourette, es un trastorno por tic de comienzo precoz, y que se caracteriza clínicamente por pensamientos y conductas de contenido agresivo, sexual y escatológico. Las conductas son involuntarias, intrusivas y repetitivas. Su curso es irregular, con exacerbaciones muchas veces producidas por ansiedad y con momentos de atenuación de síntomas.

Se le asocia a los trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS). Como describiremos luego, en estas enfermedades de inicio temprano, se encuentra disfunción neuroanatómica en ganglios basales y estructuras relacionadas, como el tracto córtico-estriado-tálamo-cortical y los lóbulos frontales.

PERSONALIDAD OBSESIVA

Debemos ante todo discriminar lo patológico, el TOC como enfermedad, de la personalidad obsesiva como forma de “ser”. Es decir que los rasgos obsesivos de la personalidad normal debe diferenciarse del trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad que ubicamos en el eje II del DSM IV.

La personalidad obsesiva normal se caracteriza por cierta rigidez, obstinación, sentido del deber y del deber, impertinencia, avaricia y escrupulosidad.

Sabemos que cuando los rasgos de personalidad se acentúan, rigidifican y traen dificultades de relación al individuo, hablamos de trastorno de personalidad obsesiva compulsiva.

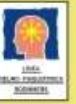
En el trastorno de personalidad encontramos hiperdetallismo, perfeccionismo, obstinación y rigidez, terquedad, escrupulosidad, dedicación exclusiva al trabajo, avaricia, imposibilidad para delegar, exigencia de sometimiento y acumulación.

La personalidad normal es un modo de percibir, pensar y relacionarse. En el trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad el medio es tomado como un fin lo que interfiere en la vida de relación. Resumiendo, el trastorno obsesivo compulsivo es una forma de ansiedad que desorganiza la vida del individuo.

ESPECTRO DEL TOC

La noción de espectro fue introducida por Hollander en 1996, basado en la estimación del riesgo.

Según este autor estos trastornos se pueden considerar un *continuum* con sobreestimación del daño en el extremo compulsivo (TOC, trastorno dismórfico corporal, anorexia nerviosa, hipocondría,



despersonalización) y subestimación del daño en el extremo impulsivo (trastornos del control de impulsos, episodios bulímicos, trastornos de personalidad de *cluster B* -antisocial, límite e histriónico-) con estrategias de comportamiento

de evitación del riesgo en el primer extremo y de búsqueda del riesgo en el otro extremo.

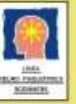
Desde el punto de vista sintomático, la impulsividad y la compulsividad tienen en común la incapacidad de inhibir o retrasar comportamientos repetitivos. Sin embargo, la diferencia entre ambas radica en los centros impulsores de la acción: en la compulsividad se trata de disminuir el malestar asociado a los rituales, y en la impulsividad se trata de obtener placer. Aún así, se han descrito casos de sujetos que presentan características compulsivas e impulsivas. Por otra parte, estos mismos autores se basan en la hipótesis de que esta dimensión se encuentra delimitada en un marco biológico de hiperfrontalidad y sensibilidad serotoninérgica aumentadas asociadas a los trastornos de carácter compulsivo e hipofrontalidad y niveles serotoninérgicos presinápticos elevados asociados al grupo de trastornos de control de impulsos (de este tema nos ocuparemos en el próximo apartado).

Dentro del trastorno de espectro obsesivo compulsivo, también se encuentran un conjunto de enfermedades neurológicas determinadas, ya que es significativamente estrecha la relación clínica que vincula los TOC con patologías orgánico-cerebrales subcorticales (Sme. de Guilles de la Tourette, corea de Sydenham, encefalitis de Von Economo, epilepsia temporal, necrosis bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc...) cuya lesión se sitúa en los ganglios de la base. En estos casos los fenómenos clínicos son muy similares a los auténticamente obsesivos, y aunque en el caso de las patologías neurológicas se produzcan impulsiones y en el TOC primario surjan compulsiones de intensa actividad cognitiva y resistencia al fenómeno, es de relevancia que la vinculación clínica más estrecha del TOC sea con patologías que afectan los mismos circuitos fronto-basales que se encuentran implicados en la patología obsesiva primaria. (de la cual también hablaremos más adelante)

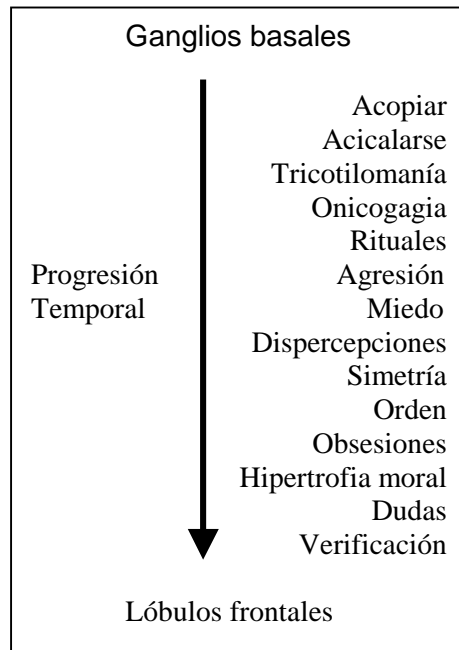
En resumen en este espectro además de las impulsiones y las compulsiones, se incluyen la hipocondriasis, el trastorno dismórfico corporal, los trastornos de la conducta alimentaria, la despersonalización, el síndrome de Gilles de la Tourette, la tricotilomanía, el juego patológico, las compulsiones sexuales, y la automutilación.

La asociación con anorexia nerviosa, que para estos autores formaría parte del espectro, es estimada en el 28%. Los pensamientos obsesivos más comunes en la anorexia nerviosa son: temor a no actuar con corrección, la simetría, el orden y el miedo a que suceda algo terrible, vinculados a la comida (preocupación por la imagen corporal, dieta y ejercicios excesivos). La dismorfia corporal frecuente en estas pacientes también forma parte del espectro.

A nuestro criterio es Yaryura Tobías quien mejor discrimina los alcances del espectro. En el “Teorema del trastorno obsesivo compulsivo” propone que la sintomatología se instalaría paulatinamente a partir de



dos ejes, de tiempo y espacio. En los niños comenzaría, en algunos casos, como algo más motriz, partiendo desde los ganglios de la base hacia el lóbulo frontal, estableciéndose con el tiempo, el circuito corteza orbito-frontal-ganglios de la base (ver figura, tomada de Perez Rivera).



TOC Y PSICOSIS

Este tema merece un apartado especial ya que los síntomas psicóticos pueden ser partes del cuadro, ser comórbidos, ser secundarios a tratamiento o intercalarse. Siguiendo a Toro Martínez intentaremos aclarar algunos aspectos. El autor realiza una nosografía de la interfase psicosis-trastorno obsesivo compulsivo y sus características, dividiéndolas en:

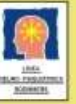
- Esquizofrenia con síntomas obsesivos compulsivos (Esquizofrenia Obsesiva):

Cursa con morbilidad más temprana, como proceso con defectuación precoz y deterioro cognitivo y socio-laboral. Se observa mayor número de solteros, mayor tasa de desocupación, generalmente sin familia propia. Presentan mayor tiempo de internación y mayor tasa de reinternación y asociados a peor pronóstico. Al estudio muestran trastornos de funciones ejecutivas y visuales, y aumento de ventrículos cerebrales.

Dentro de la clasificación de Leonhard incluiríamos en este tipo a la esquizofrenia hebefrénica excéntrica y a la esquizofrenia catatónica manierística.

Algunos autores diferencian dentro de la esquizofrenia obsesiva a:

- Esquizofrenia obsesiva con síntomas obsesivos compulsivos no relacionados con la esquizofrenia.



- Esquizofrenia obsesiva con síntomas obsesivos compulsivos relacionados con la esquizofrenia.
- Esquizofrenia obsesiva con criterios TOC pero los contenidos sólo guardan relación con alucinaciones y delirios (delirios obsesionales).

Sin embargo, aclara Toro Martínez que nos seguimos cuestionando si se trata de algún subtipo o forma severa de la esquizofrenia, o si sólo se trata de comorbilidades.

- Esquizofrenia con síntomas obsesivos compulsivos inducidos por fármacos. Es más frecuente en hombres y con preexistencia de síntomas obsesivos compulsivos, siendo más comunes las compulsiones que las obsesiones. Los síntomas obsesivos compulsivos pueden ser inducidos por antipsicóticos como la clozapina, donde suelen aparecer tempranamente (hasta 3 meses) pero pueden ser tardíos. Con risperidona y olanzapina suele ocurrir durante las primeras tres semanas. Recalca Toro Martínez que este fenómeno ocurre independiente del tipo de esquizofrenia, duración de enfermedad u otra dimensión de psicopatología.
- Trastorno obsesivo compulsivo con reacción psicótica breve, que es desencadenado por eventos precipitantes y de desarrollo comprensible.
- Trastorno obsesivo compulsivo con síntomas psicóticos crónicos no esquizofrénicos donde se destaca la pérdida de *insight*, la ideación sobrevalorada, el pensamiento mágico, la elevada ansiedad social, la esquizotipia y la resistencia patológica.

El TOC sin *insight* (DSM-IV y DSM-IV-tr), se refiere al TOC con síntomas psicóticos. Puede verse en formas reactivas de transición, en algunos episodios depresivos, en los trastornos psicóticos breves (reacción paranoide) y en los trastornos esquizotípicos de la personalidad.

Evidentemente, según el mismo autor, hablamos de complejos sintomáticos compartidos. Así podemos observar pacientes TOC con alteraciones perceptuales y formales del pensamiento y pacientes esquizofrénicos con obsesionalidad. Es muy probable que exista una fluctuación entre categorías a través de dimensiones sintomáticas. Se trataría de un grupo de pacientes ubicados en una *pars intermedia* de un continuo dimensional transnosográfico según Yaryura-Tobías, lo que avalaría la idea del espectro TOC.

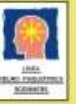
Una forma interesante de tipificar al trastorno obsesivo compulsivo, es el propuesto por Lochner, quien se basa en características clínicas y neurobiológicas:

TOC serotoninérgico vs. TOC dopaminérgico.

TOC de patología del caudado vs. patología del putamen.

TOC evitador de daño vs. buscador de sensaciones (del espectro TOC).

Utilizamos esta introducción para iniciar el subtema de la neurobiología subyacente a las diversas formas del TOC.



PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

NEUROANATOMIA y NEUROFISIOLOGÍA

A modo de base neurofisiológica, recordamos algunas funciones de los sustratos anatómicos implicados en este trastorno:

- Corteza prefrontal

Es una corteza principalmente inhibitoria que permite el control, planificación, organización y verificación de actos. La porción dorsolateral se relaciona con la planificación, memoria y aprendizaje. La sección ventral, orbitaria, es la que nos ubica en un contexto social (sede del Yo social como vimos en las primeras entregas de la primera parte del curso). La región medial tiene que ver con los movimientos. En las patologías de esta corteza, como es de preverse, encontramos estereotipias, desinhibición, perseveraciones, rigidez y desorganización.

- Cíngulo anterior

Permite el reconocimiento y la posibilidad de atribuir significados emocionales, vinculada a los trastornos del comportamiento ansioso.

- Cuerpo estriado límbico (caudado, putamen y núcleo *accumbens*)

Filtran información recibida y calibran la de salida y están involucradas en las respuestas estereotipadas.

El cuerpo estriado es parte integrante de los ganglios de la base.

Describiremos estas formaciones y sus proyecciones más en detalle (ya que estamos incluyendo información que no presentamos en otras entregas), en un apéndice de lectura optativa al final del apartado.

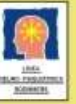
De la interacción de estas estructuras surgen distintos modelos sobre la etiopatofisiología del TOC:

- Modelo de Rapoport y Wise

Postula que la parte anterior del cíngulo, la corteza órbito-frontal y las áreas corticales de asociación estimulan al caudado (detección de estímulos) y al resto del estriado (detección de motivación interna), inhibiendo al globo pálido que es inhibidor del tálamo. En consecuencia, se activa el tálamo, favoreciendo acciones o conductas fijas primitivas.

- Modelo de Insel

La corteza fronto-orbitaria y la circunvolución del Cíngulo (glutamato) estimulan al caudado y al núcleo *accumbens* favoreciendo la inhibición (gabaérgica) del Caudado sobre el Globo Pálido produciendo la estimulación del tálamo (circuito reverberante hiperactivo que permite que las preocupaciones procedentes de la corteza orbitaria se tornen rígidas).



Los estudios por imágenes comprueban algunos hallazgos anatómicos. Los hallazgos más contundentes demuestran:

- hiperactividad metabólica de la corteza fronto-orbital,
- hiperactividad metabólica de la cabeza del núcleo caudado,
- hiperactividad metabólica en el cíngulo anterior.

Esta hiperactividad se revierte con el uso ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y parecería ser un indicador de pronóstico debido a que se postula que los pacientes que no muestran esta hiperactividad no tendrían una respuesta tan favorable.

En imágenes por PET, se describen elevación de la tasa metabólica cerebral de la glucosa en núcleo caudado y del *Gyrus orbitario* izquierdo.

En los EEG se encuentran similitudes con la epilepsia temporal, pero no se encuentra un patrón característico. Sí es bastante característico el aumento de ondas lentas por esfuerzo mental.

Prichep, basado en algunos parámetros del EEG clasifica dos grupos de pacientes:

- Patrón 1: predominio de ondas theta (frontal y fronto-temporal) en sujetos refractarios al tratamiento farmacológico
- Patrón 2: predominio de ondas alfa (frontal y fronto-temporal) en sujetos respondedores al tratamiento farmacológico

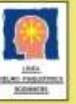
La disminución de la latencia P300 se correlaciona con el mayor tiempo para tomar una decisión, y la disminución en la latencia N200 con la decisión sensorial.

Por otra parte Shagass reporta un patrón anormal de las ondas de latencia media en respuesta a los potenciales evocados somatosensoriales, que aparece específicamente en el TOC y no en otros trastornos psiquiátricos, incluyendo la depresión.

NEUROQUIMICA

La implicancia de la serotonina en la génesis de las compulsiones, tendiente a la hiperfunción, se basa en dos hallazgos importantes. Por un lado, en los pacientes compulsivos se encuentra aumentado el valor de A5HIA (ácido-5-hidroxi-indolacético) en LCR y por otro lado el agonista serotoninérgico m-cpp (meta-chlorophenylpiperazine) produce aumento de obsesiones, ansiedad y anorexia. En estos pacientes la respuesta terapéutica a los agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina suele ser tardía, aunque selectiva.

En el caso de la impulsión, el compromiso es tendiente a la hipofunción ya que en los pacientes impulsivos se encuentra disminuido el valor de A5HIA en LCR y el agonista serotoninérgico m-cpp produce en pacientes con trastorno *borderline* de la personalidad y con bulimia nerviosa disminución de



los síntomas impulsivos. Sin embargo, la respuesta terapéutica a los agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina suele ser transitoria.

La disminución del *binding* de imipramina, marcador de falla serotoninérgica, es común en ambos componentes del TOC.

En referencia a la dopamina, recordemos que los agonistas dopaminérgicos inducen estereotipias, por lo cual se propone el compromiso de vías dopaminérgicas estriatales en compulsiones, rituales y tics. La hiposensibilidad noradrenérgica central favorecería el predominio de la actividad dopaminérgica.

Algunos estudios demuestran que el hipertono de glutamato en la corteza frontal y en los ganglios basales, sería responsable de la mayor severidad de síntomas.

Estudios realizados con piridostigmina, muestran una probable hipersensibilidad colinérgica, sobre todo en TOC con sintomatología depresiva.

La medición en el aminograma urinario de 24 horas muestra alteraciones como la disminución de AHV (ácido homovanílico), MOPEG, A5-HIA y 5 HT, pero es difícil determinar si son fiel reflejo del TOC o de la presencia de ansiedad o depresión concomitante.

Un apartado especial merece los nuevos estudios con neuropéptidos.

La ocitocina, que describimos como la hormona del apego y del contacto social se encuentra aumentada en los pacientes obsesivos compulsivos (recordemos que lo contrario sucede en la esquizofrenia) ¿Es este hecho una posible explicación de la necesidad o no de vínculos sociales y de leyes de interrelación aumentados en TOC y disminuidos en psicosis?

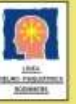
Los estudios realizados con vasopresina son contradictorios. Algunos autores como Swedo encuentran una correlación negativa entre la severidad del trastorno obsesivo compulsivo en niños y los niveles de vasopresina en LCR, como si se encontraran imposibilitados de la respuesta agresiva necesaria ante estímulos aversivos.

Si bien el perfil tiroideo suele ser normal, la prueba TRH/TSH muestra generalmente respuesta plana. También lo hace la respuesta de PRL tras aplicación de TRH (pero estas observaciones pueden ser contaminantes de la depresión).

Sin embargo, hay elevados niveles de CRH, proporcionales a los síntomas obsesivos compulsivos, independientemente de la depresión. Sin embargo, se normalizan con la administración de clorimipramina, molécula con acción antiobsesiva, mas allá de su acción antidepresiva.

EL TSD es generalmente de no supresión.

En algunos pacientes hay aumento de somatostatina en LCR, que se vincula con las conductas estereotipadas. La aplicabilidad clínica del conocimiento de las alteraciones psiconeuroinmunoendocrinas permite determinar marcadores biológicos no específicos. Sin embargo, algunos de ellos diferencian TOC



y depresión endógena, si bien sabemos que es común que ambas entidades se presenten en forma comórbida.

Marcadores	Depresión Mayor	Trastorno Obsesivo Compulsivo
No supresión de dexametasona	+	+
Bloqueo clonidina / GH	+	+
Test TRH / TSH	+	+
Disminución latencia REM	+	+
Aumento densidad REM	+	-
Disminución ligadura imipramina a plaquetas	+	+
Disminución captación serotonina en plaquetas	+	-
Aumento de 5-HIA en LCR	-	+ o dudoso
Disminución MOPEG en LCR	dudoso	-

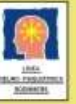
Es habitual la presencia de sintomatología ansiosa en TOC pero es controversial si el TOC es sólo un trastorno de ansiedad. Al respecto es útil tener en cuenta algunas respuestas de los pacientes obsesivos compulsivos a las tradicionales pruebas diagnósticas de algunos trastornos de ansiedad típicos.

Así, los estudios de Gorman, Liebowitz y Fyer muestran que las infusiones de lactato son seguidas por crisis de pánico en uno de cada siete pacientes con TOC, en comparación con 26 de 48 pacientes con trastorno de pánico y agorafobia. Más aún, tres de los pacientes con TOC refirieron mejoría sintomática, fenómeno nunca visto en los pacientes panicosos. Tampoco la administración de yohimbina o de cafeína, estudiadas por Zohar despertó síntomas de ansiedad en pacientes con TOC.

NEUROINMUNOLOGIA

EL TOC constituye un desafío para las investigaciones inmunológicas ya que la habitual presencia de sintomatología ansiosa o depresiva modifica los parámetros. Repasemos los principales estudios ya expuestos en la entrega sobre inmunidad en la primera parte de este curso.

Bambrilla mostró en 27 pacientes sin tratamiento la disminución plasmática de IL-1 β y TNF en comparación con los controles. No se evidenció relación ni con el sexo ni con el haber recibido o no



tratamiento farmacológico. Esto lleva a pensar que la alteración es propia de la enfermedad y no sería efecto medicamentoso residual.

Monteleone muestra dosajes de IL-1 e IL-6 normales pero que al asociarse a síntomas depresivos pasan a tener el mismo patrón inmunológico que la depresión endógena, con aumento de IL-1 e IL-6 que normalizan con clorimipramina luego de ocho semanas de tratamiento.

Los autores Maes y Meltzer encuentran una relación directa de IL6 o sIL6ER y la severidad del cuadro compulsivo.

Las investigaciones más novedosas vinculan, como dijimos antes, al TOC con los PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*). Los títulos elevados de anticuerpos antineuronales presentan reacción cruzada con el tejido del SNC (ganglios basales) gatillando síntomas obsesivos, compulsivos y neuropsiquiátricos (tics). Se inicia en la infancia posterior a una infección estreptocócica beta hemolítica del grupo A. La sintomatología suele ser episódica con exacerbaciones y remisiones, y se presenta con mayor frecuencia en sujetos jóvenes de sexo masculino.

GENETICA

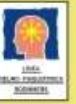
Dejamos este apartado para el final ya que se avanzó mucho al respecto en los últimos años. Si bien hace 50 años que se conoce que es una enfermedad familiar.

Los estudios realizados por Lenane, encuentran formas subclínicas del trastorno obsesivo compulsivo en el 13% de los padres de pacientes y en el 4% en los hermanos. También Black encuentra rasgos obsesivos sin constituir enfermedad en familiares directos de pacientes. En otro estudio, muy reciente, Pauls encuentra el 8% del trastorno subclínico en familiares de los pacientes y el 2% en los controles.

La separación de los distintos tipos de síntomas en dimensiones permite estudiar el grado de asociación de cada una en particular con los factores genéticos. De esta manera se pudo identificar que la dimensión “simetría y orden” podría relacionarse con un determinado *locus*. Más aún, esta aproximación permitió identificar familiares portadores del gen que muestran características atenuadas del síntoma, en la forma de rasgos normales.

Otros aportes se ocupan de las conductas de acicalamiento de las que se postuló una alteración en el trastorno obsesivo compulsivo. Ratas con el *locus* *Hoxb* mutante exhibieron conductas compulsivas de acicalado, limpieza y automutilaciones. Este gen tendría una expresión elevada en los circuitos involucrados en el trastorno, lo que abre nuevos interrogantes y líneas de investigación.

La incidencia elevada de fenómenos obsesivos en familiares de pacientes con enfermedad de Gilles de la Tourette llevó a pensar que los tics motores podrían ser la manifestación de los genes de algunos casos de



trastorno obsesivo compulsivo. Grados, postula que los trastornos por tics son una expresión alternativa del fenotipo familiar del trastorno obsesivo compulsivo.

APROXIMACIONES TERAPEUTICAS

Como en las otras entregas, excede el objetivo de este curso abordar todos los tratamientos de las patologías de las cuales nos ocupamos. Sólo esbozaremos algunos aspectos.

Todos sabemos que la primera aproximación farmacológica al tratamiento del TOC fue la administración de clorimipramina, el cual ha probado ser el fármaco más efectivo en el manejo del TOC para la atenuación de los pensamientos obsesivos y reducción de los rituales compulsivos, y cuya efectividad está basada posiblemente en su acción 5-HT. Sabemos que tanto con esta molécula como con los ISRS se requieren dosis mayores y tiempos mayores a las empleadas en los pacientes con depresión mayor.

Las dosis de antipsicóticos, en cambio suelen ser menores a las utilizadas en otras psicosis, aunque el tiempo de respuesta también es largo. Es materia de controversia el hecho de que algunos antipsicóticos como la trifluoperazina y la pimozida tienen mejor acción que otros. También es objeto de estudio porque la clozapina induce compulsiones en algunos pacientes esquizofrénicos. La eventual mejor tolerabilidad que los antipsicóticos convencionales y el menor riesgo de eventos adversos extrapiramidales o disfóricos los ubican como el tratamiento de elección en la terapia de aumento en TOC refractario.

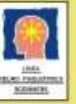
En los pacientes con TOC refractario se puede indicar las técnicas neuroquirúrgicas esteoreotáxicas (aprobadas por la FDA) como la capsulotomía, la cingulotomía y la tractotomía subtalámica.

La psicoterapia, con distintos métodos conductuales y cognitivos es imprescindible.

APENDICE SOBRE CUERPO ESTRIADO LIMBICO

Como lo prometido *ad supra*, agregamos para la lectura optativa este apartado sobre el cuerpo estriado límbico.

La estructura basal límbica recibe aferencias desde la corteza cerebral a través de las fibras glutamatérgicas cortico-estriales, que hacen sinapsis en la cabeza de las espinas dendríticas de las neuronas gabaérgicas medianas espinosas de proyección (MSSN). Estas conforman el 90% de la población celular del cuerpo estriado, y formalizan las eferencias del estriado al proyectar sobre otras estructuras de ganglios basales que luego se dirigen al tálamo. El estriado tiene dos salidas o eferencias, que se conocen como el camino directo a la sustancia *nigra pars reticulada* (SNr) - globo pálido interno (GPi) (vinculados a D1) y el camino indirecto a dichos núcleos (vinculado a D2). Ambos relacionados a aminoácidos excitatorios y aminoácidos inhibitorios tipo glutamato y GABA. En el camino directo, el



receptor D1 activa la adenilatociclasa, promoviendo un mayor tono gabaérgico que finalmente promoverá el movimiento, a través de un patrón fásico. En el camino indirecto el receptor D2 que inhibe a la adenilatociclasa, inhibe a dicha vía. La vía indirecta tiene como función la de inhibir el movimiento a través de un patrón tónico. Por lo tanto la dopamina ejerce una acción desinhibitoria en el estriado que promueve el pasaje de señales desde el tálamo a la corteza cerebral.

La conformación interna del estriado está caracterizada por la prevalencia (90%) de neuronas medianas espinosas gabaérgicas (MSSN) y neuronas gigantes colinérgicas espinosas intraestriatales (LCI), y 2% de interneuronas gabaérgicas intraestriatales.

El 80% de las neuronas gabaérgicas de proyección (MSSN) conforma el compartimento matriosomal (M) y un pequeño grupo de alrededor del 20% del total, constituye el compartimento estriosomal (S) que se entrelaza con el anterior a través de pequeños *clusters*. Los cuerpos neuronales de las interneuronas colinérgicas se encuentran en ambos compartimentos estriatales, pero sólo se arborizan para establecer contacto sináptico en el compartimento M.

Durante el neurodesarrollo las neuronas estriosomales son las primeras en nacer. Son así precursoras del estriado y con su presencia determinarán el sustrato neural gabaérgico del estriado con mayor conexión dopaminérgica proveniente de las proyecciones más ventrales de la sustancia *nigra pars compacta* (SNc). A su vez las eferencias gabaérgicas se dirigen a la SNc constituyendo un freno a la neurotransmisión dopaminérgica (*feed-back* negativo estriado-nigral).

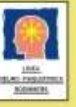
Se encuentran agrupadas en pequeños grupos distribuidos en el compartimento M, en todas las regiones formando *patches* o *clusters*. Dichos *clusters* tiñen positivamente para la enzima decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), que es la enzima paso limitante para la síntesis de GABA. Contienen encefalina, sustancia P y dinorfina como neuropéptidos cotransmisores. Sus dendritas respetan el límite estriosomal y no parecen cruzar hacia las zonas matriosomales.

El *output* o salida más importante del estriosoma a nivel subcortical se dirige al GPe, dado que no proyecta a la SNr ni al GPi.

Sus conexiones están ligadas al sistema límbico, estableciendo contactos sinápticos con la corteza prefrontal medial (CPFm), corteza cingulada anterior (CCA) y corteza orbitofrontal (COF) a nivel cortical. A su vez dichas estructuras corticales, tienen aferencias y eferencias con amígdala, hipocampo y núcleo medio dorsal del tálamo (nmdT).

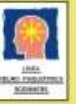
Estas conexiones generan una integración en el procesamiento de señales, que permite comprender que ante cualquier variación neuromodulatoria que ocurra a nivel subcortical en los ganglios basales se puede generar sintomatología motora, afectiva y cognitiva.

Con posterioridad a la aparición de los *clusters* estriosomales, nacen las neuronas matriosomales que migran al estriado y rodean a las anteriores. La matriz recibe *inputs* de la mayor parte de la corteza



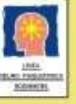
cerebral, pero es mayoritaria la proyección que proviene desde la corteza motora, corteza sensorial, área suplementaria motora y corteza asociativa. A nivel subcortical recibe proyecciones del núcleo intralaminar del tálamo, parte dorsal de la sustancia *nigra pars compacta* (SNc) y área tegmental ventral (ATV).

Las proyecciones de la matriz se dirigen a la SNr, al GPi y al GPe. Lo hacen a través de grupos específicos de neuronas para cada uno de estos núcleos, dado que pocas neuronas envían fibras a los tres núcleos simultáneamente.



BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA SUGERIDA

- **Alsobrook I et al:** *Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom based factor scores.* Am J Med Gen, 1999. 88 (6)
- **Arranz et al:** *Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2a} receptors and clozapine response.* Sch Res, 1998. 32:
- **Baker et al:** *Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine.* J Clin Psychiatry, 1992. 52: 439-442
- **Baxter L:** *Neuroimaging studies of human anxiety disorders.* Raven press, NY, 1995.
- **Cheung OC:** *Symptoms in patients treated with clozapine.* Au Nez J Psych, 2001.
- **De Haan et al:** *Clozapine and obsessions in patients with recent onset schizophrenia and other psychotic disorder.* J Clin Psych, 1999. 60(6)
- **Eales et al:** *Exacerbation of OC symptoms associated with schizophrenia.* Br J Psychiatry 1994. 164: 687-8
- **Enoch MA et al:** *5-HT_{2a} promotor polimorfism-1438 GA anorexia nervosa and OCD.* Lancet, 1998.
- **Ghaeni S et al:** *Is there a relationship between clozapine and obsessive compulsive? A retrospective chart review.* Compr Psych, 1995. 36
- **Giedd J et al:** *MRI assessment of children with OCD or tics associated with streptococcal infection.* Am J Psychiatry, 2000. 157(2)
- **Goldar JC, Outes D:** *Fisiopatología de la desinhibición instintiva.* Acta Psiq Psicol Am Lat, 1972. 18:
- **Kruger et al:** *Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000. 12
- **Leonhard K:** *Clasificación de las psicosis endógenas y su etiología diferenciada.* Edit Polemos, 1999
- **Patel B, Tandom R:** *Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment.* Am J Psych 1993. 150: 836
- **Pato M, Schindler:** *The genetics of obsessive-compulsive disorder.* Curr Psych Rep, 2001. 3(2)
- **Pérez Rivera E.** *El espectro obsesivo* En: Cía A y col. *El trastorno obsesivo compulsivo y su espectro* Edit Polemos, 2006
- **Stein D:** *Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Implications for conceptualizing putative obsessive and spectrum disorders.* Biol Psych, 2000. 47(4)



- **Stein D:** *Neurobiology of obsessive-compulsive spectrum disorders*. Psych Clin North Am, 2000. 23(3)
 - **Toro Martínez E:** Clase realizada en Curso de Psiquiatría para Residentes. Ipbi, 2006
 - **Yaryura-Tobías J, Neziroglu F:** *Un viaje al interior del cerebro. El espectro obsesivo compulsivo*. Edit. Polemos, 2001
-