

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Juan Felipe Ortiz Tobón

RESUMEN

El trastorno obsesivo-compulsivo es una patología neuropsiquiátrica caracterizada por pensamientos intrusivos, repetitivos y conductas rituales que causan gran sufrimiento a quienes lo padecen por lo severo e irracional de sus síntomas y por la frecuente asociación con otras enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Su prevalencia en la población general llega al 3.3% e incluso se le ha denominado “la epidemia oculta”.

Durante los últimos veinte años se ha recopilado información sobre sus aspectos químicos, anatómicos, genéticos, inmunológicos e imagenológicos funcionales, que permite plantear la disfunción de diversos circuitos cerebrales frontosubcorticales. Aunque el mecanismo subyacente no se ha dilucidado del todo, se han logrado avances importantes en su farmacoterapia con la introducción de medicamentos más efectivos y seguros.

Un 40-60% de los pacientes no responde al uso combinado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y terapia cognoscitiva (refractarios), lo cual hace necesario otros tratamientos como: la cirugía estereotáxica y la estimulación magnética transcraneal. (Acta Neurol Colomb 2002; 18: 51-65).

SUMMARY

The obsessive compulsive disorder is a neuropsychiatric pathology charac-

terized by intrusive, repetitive thoughts and ritualistic behavior that cause great suffering to those who suffer from this disorder, because the symptoms are severe and irrational and because they are usually associated with other psychiatric and neurological disorders. Its prevalence in the general population reaches 3.3%, this disorder has also been denominated “the hidden disease”.

During the last twenty years information has been collected about its chemical, anatomical, genetic, immunological and functional imaging aspects, that allows to state the dysfunction of different frontal subcortical brain circuits. Although the underlining mechanism has not been discovered in its totality, important advances have been achieved in its pharmaceutical therapy with the introduction of safer and more effective drugs.

Between a 40-60% of the patients do not respond to the combined use of selective inhibitors for recapturing serotonin cognitive therapy, which makes necessary other treatments like: stereotaxic surgery and the trans magnetic stimulation. (Acta Neurol Colomb 2002; 18: 51-65).

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un intrigante y a menudo debilitante síndrome, su aparente baja incidencia se debe a que los pacientes ocultan su enfermedad y no consultan al médico, ya que reconocen lo irracional

de sus ideas y comportamientos y se avergüenzan de ellos. Los franceses la llamaron psicastenia y Janet “locura de la duda”. Freud en 1909 en el *Hombre de las ratas* la designó como la entidad que conocemos hoy, Sir William Osler la asoció con la corea de Sydenham, los españoles Fernández y López Ibor en 1967 reportaron la utilidad de la clomipramina y Marks y Foa han demostrado la efectividad de la terapia del comportamiento (1, 2).

Se define de acuerdo con la clasificación internacional de las enfermedades en su décima revisión, según la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) en 1992 y por el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) en 1994, por la presencia de obsesiones y/o compulsiones (Figura 1) (3, 4).

Las obsesiones se definen mediante los siguientes cuatro parámetros: pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos. Los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real. La persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o

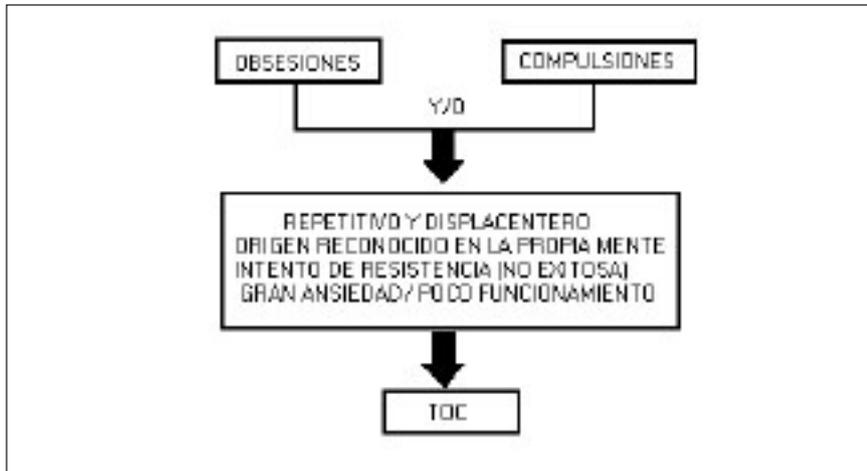


Figura 1. Definición del TOC (4).

actos. La persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento).

Las compulsiones se definen por los siguientes dos elementos: **comportamientos** (por ejemplo, lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (por ejemplo, rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente. **El objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales** es la prevención de algún acontecimiento o situaciones negativas; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados en forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos.

Se aplican adicionalmente los siguientes criterios tanto para obsesiones como para compulsiones:

- En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o

irracionales. Este punto no es aplicable en los niños.

- Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de una hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

- Si hay otro trastorno psiquiátrico del Eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (por ejemplo, preocupaciones por la comida o un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno o consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).

- El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

- Se debe especificar si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.

Aunque es una entidad que se encuentra en la clasificación del DSM-IV dentro de los trastornos de ansiedad, el TOC tiene una presentación clínica diferente, su curso, su demografía y su respuesta al tratamiento la distinguen de los otros trastornos de ansiedad (5).

La descripción clínica del TOC se ha mantenido consistente durante 150 años, desde que Esquirol por primera vez categorizó el síndrome, pero los avances en el entendimiento de éste se han expandido significativamente en los últimos 10 años.

Se presentan problemas a la hora de realizar un diagnóstico diferencial ya que esta patología se manifiesta de muchas maneras e involucra a otros síndromes que a menudo se muestran con prominentes hallazgos obsesivos-compulsivos, por este motivo, para algunos autores es más conveniente hablar del espectro del TOC.

Varios estudios han demostrado que pacientes con TOC en coexistencia con trastornos por tics son más probables que exhiban como síntomas: tocar, dar golpes, contar, acumular cosas, pestañeos, mirar fijamente, u obsesiones con simetría, somáticas y de contenido religioso. También existe sobreposición con otros trastornos de ansiedad y rumiación depresiva (Figura 2) (6).

Patologías como el trastorno dismórfico corporal, trastornos de la alimentación, tricotilomanía, juego patológico, parafilias, síndromes de tics múltiples, onicofagia y trastorno del control de impulsos se pueden agrupar dentro de una “in-

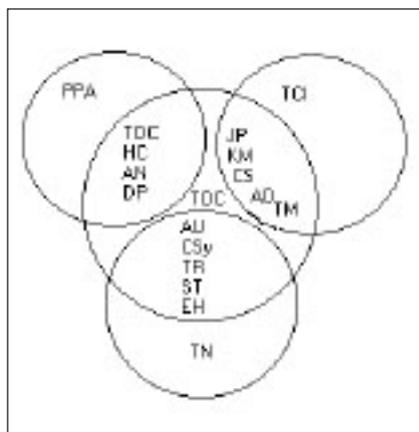


Figura 2. Espectro del trastorno obsesivo-compulsivo (7).

PPA= Preocupación por la apariencia personal, TDC= Trastorno dismórfico corporal, HC= Hipocondriasis, AN= Anorexia nerviosa, DP= Despersonalización, TOC= Trastorno obsesivo-compulsivo, TCI= Trastorno de control de impulsos, JP= Juego patológico, KM=Kleptomanía, CS= Compulsiones sexuales, AD= Auto daño, TM= Tricotilomanía, AU=Autismo, CSy= Corea de Sydenham, TR= Tortícolis, ST= Síndrome de la Tourette, EH= Enfermedad de Huntington, TN= Trastornos neurológicos.

capacidad de contener o inhibir conductas repetitivas”.

Faltan estudios que demuestren que estos trastornos representen variantes de verdaderas obsesiones-compulsiones o si son simplemente síndromes clínicos independientes por distintas etiologías.

Aunque la compulsividad e impulsividad pueden ser vistas como una línea en extremos opuestos, exhibiendo la hipocondriasis una mayor tendencia a la compulsividad y el trastorno de personalidad impulsiva en el otro polo (Figura 3), ambos muestran similitudes ya que involucran defectos en los mecanismos para inhibir o demorar las acciones de estas conductas, aunque el mecanismo del manejo detrás de éstas es muy diferente, ya que los individuos compulsivos pueden ser hipervigilantes e intentan evitar el daño ocasiona-

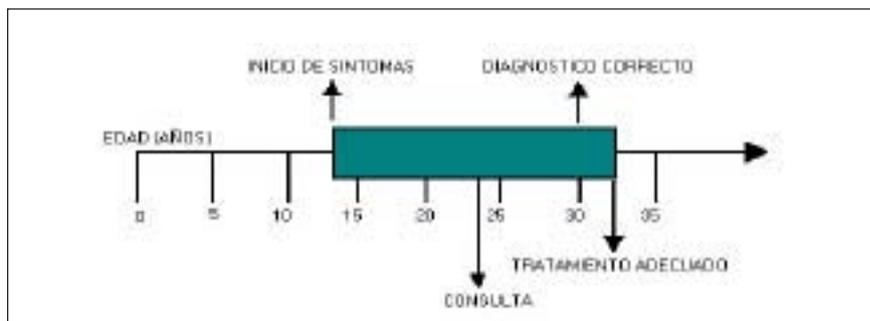


Figura 3. Dimensión de la compulsividad/impulsividad (7).

do y reducir la ansiedad o la molestia asociados con estos rituales. En contraste los sujetos impulsivos son buscadores de riesgos, intentan maximizar el placer, la estimulación o gratificación y pueden exhibir conductas antisociales. Algunos pueden manifestar conductas compulsivas e impulsivas simultáneamente o en diferentes momentos de la misma enfermedad.

Existen diferencias de género en las manifestaciones de la impulsividad. No se sabe realmente si estas diferencias son causadas por factores hormonales, genéticos o ambientales. La impulsividad masculina típica incluye explosiones intermitentes, juego, provocación de incendios e impulsos sexuales. En contraste las compulsiones femeninas incluyen la tendencia al robo, jalar-se el cabello, autoinfringirse daño, compulsividad de comprar o atracones de alimentos (7).

En cuanto a la fenomenología de la entidad, al utilizar instrumentos estandarizados, los estudios muestran síntomas similares en Estados Unidos, Canadá, Puerto Rico, Alemania, Taiwán, Corea, Nueva Zelanda, Dinamarca, India, Japón, Arabia Saudita y judíos ultraortodoxos. Las diferencias culturales están relacionadas principalmente con el contenido y la frecuencia de las obsesiones; por ejemplo se aprecia mayor contenido obsesivo, religioso y de blasfemias en pacientes con TOC en

Egipto y en países principalmente musulmanes (8)

Alrededor del 80% de los individuos inician su sintomatología antes de los 18 años, con una prevalencia en la población general del 1.1% al 3.3%. Se la ha llamado la epidemia oculta (9-11).

La mayoría de los estudios han encontrado que las obsesiones más frecuentes en adultos son las de miedo a la contaminación, seguidas por las de duda patológica, obsesiones somáticas y la necesidad de simetría; las compulsiones más vistas son las de chequeo, seguida por las de lavado, conteo, necesidad de preguntar, confesarse y simetría. Los niños con TOC presentan más comúnmente compulsiones de lavado, seguidos por rituales repetitivos (12). La mayoría de adultos y pacientes pediátricos con TOC tienen al tiempo múltiples obsesiones y compulsiones, con un miedo en particular o una preocupación que domina el cuadro clínico en un momento determinado. La presencia de obsesiones puras o compulsiones puras son raras en la práctica clínica. Pacientes que parecen tener sólo obsesiones, comúnmente presentan rituales de reaseguramiento o compulsiones mentales no reconocidas, como son: repeticiones, rezos ritualizados, en adición a las obsesiones. Compulsiones puras, aunque inusuales en pacientes adultos, ocurren en niños con TOC,

especialmente en los más jóvenes (por ejemplo 6-8 años) (13).

Las manifestaciones clínicas de las obsesiones y compulsiones más frecuentemente vista en la práctica son las siguientes:

Contaminación

Las obsesiones de contaminación usualmente se caracterizan por miedo a la suciedad, a los gérmenes, a las toxinas, a los peligros ambientales, a las secreciones y desechos corporales. Los pacientes típicamente tienen temor de contagiar o contraer una enfermedad o sentirse sucios. El contenido de la contaminación y las consecuencias temidas comúnmente varían con el tiempo, por ejemplo el miedo a un cáncer puede ser reemplazado por el temor a sufrir una enfermedad de transmisión sexual. Los pacientes con obsesiones de contaminación se preocupan de causar daño a otros o que éstos se enfermen más que ellos mismos; dicha característica diferencia del miedo a la contaminación visto en las fobias específicas.

El lavado es la compulsión más asociada a la obsesión de contaminación. Esta conducta típicamente ocurre después del contacto o de la proximidad con el objeto temido. Algunos pacientes repetitivamente se bañan en la ducha hasta que se "sienten bien" o deben bañar su brazo derecho y/o su brazo izquierdo el mismo número de veces. También algunos con miedo a la contaminación evitan o previenen el contacto con contaminantes. En ocasiones se producen lesiones eczematosas por el lavado compulsivo.

Duda patológica

Estos pacientes están plagados por preocupaciones, por ejemplo, van a ser responsables de un horrible evento como resultado de su descuido. Se muestran temerosos a generar un incendio por un olvi-

do al apagar la estufa antes de dejar su casa. La duda excesiva y sentimientos asociados con una gran responsabilidad comúnmente conducen a rituales de confirmación. Pueden requerir varias horas en revisar su hogar antes de dejarlo. La duda patológica también puede conducir a conductas evitativas, por ejemplo no abandonar su casa para evitar los rituales de confirmación. Estos sujetos también pueden comprometer a un familiar en sus rituales con el fin de disminuir el tiempo empleado para éstos.

Necesidad de simetría

Este término involucra a la preocupación exagerada de estos pacientes de arreglar u ordenar las cosas "perfectamente", realizar ciertas actividades motoras en una secuencia exacta, en forma simétrica o balanceada. Estos pacientes pueden ser divididos en dos grupos: 1) Aquéllos con ideas de imperfección y 2) Con pensamiento mágico. Los primeros utilizan una excesiva cantidad de tiempo en completar una tarea aun por simple que ésta sea y en contraposición con el resto de los que padecen TOC, pueden no experimentar sus síntomas como egodistónicos (14).

Obsesiones somáticas

Se define como el miedo persistente e irracional a desarrollar una enfermedad que amenace contra su vida, este tipo de síntomas pueden ser vistos en varios trastornos diferentes al TOC, como en la hipocondriasis, depresión mayor y trastorno de pánico. Los temores más frecuentes consisten en miedo a contraer un cáncer, una enfermedad venérea y Sida. Las compulsiones son de confirmación y reconfirmación de la parte del cuerpo involucrada. A diferencia de los pacientes con hipocondriasis, los que sufren de TOC, tienen síntomas obsesivo-compulsivos adicionales y no experimentan síntomas somáticos ni viscerales de la

enfermedad. Las obsesiones somáticas se distinguen del trastorno por somatización ya que los que padecen del TOC típicamente se centran en una enfermedad y no en síntomas somáticos diversos y aparentemente no relacionados.

Obsesiones agresivas y sexuales

Estos individuos presentan miedos excesivos de realizar un daño a otros o cometer un acto sexual inaceptable. Muchos se muestran horrorizados por sus obsesiones y no las comentan a los demás por vergüenza. Otros desarrollan rituales de confesión, se pueden auto-reportar a la policía o a los sacerdotes confesándose repetitivamente.

Compulsiones mentales

Son actos mentales, que como las otras compulsiones son realizadas para neutralizar o reducir la ansiedad por la obsesión. Los pensamientos neutralizantes son los de conteo y los de rezar.

COMORBILIDAD DEL TOC

Existen reportes en la literatura de la coexistencia de trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y síntomas psicóticos con el TOC. El estudio ECA (Epidemiologic Catchment Area) encontró que dos tercios de los pacientes que padecen de TOC tienen asociado otro trastorno psiquiátrico en el transcurso de sus vidas (15). Otros estudios han demostrado que la patología más frecuentemente asociada en el Eje I es el trastorno depresivo mayor con el 55%, seguido por fobia social en el 23%, fobia simple en el 21% y trastorno de ansiedad generalizada en el 20%, trastorno de pánico en el 17%, trastorno distímico en el 14% y trastornos por tics en el 8%. El TOC ocurre en muy raras ocasiones en pacientes con manía, pero se encuentran comorbilidad con el trastorno bipolar hasta en el 21%, en-

contrándose aumento de la sintomatología en la fase depresiva y desaparición de éstos en la manía.

La comorbilidad con trastornos por tics se ha encontrado de manera bidireccional tanto en tics como en TOC. Leckman y cols. encontraron que hasta en el 23% de pacientes con tics cumplían todos los criterios para TOC y hasta el 46% presentaban un TOC subclínico. En forma inversa, aproximadamente el 20% de los pacientes con TOC presentan múltiples tics en el transcurso de sus vidas y 5-10% desarrollarán un síndrome de la Tourette. Este subgrupo de pacientes con tics y TOC presentan un desarrollo a edades tempranas y pedigrees familiares para carga de síndrome de la Tourette y TOC. Seguimiento de niños y adolescentes con TOC ha encontrado hasta 56% con tics y 14% con desarrollo de síndrome de la Tourette en estudios de dos a cinco años de seguimientos.

La evidencia sugiere que estos trastornos por tics y el TOC están asociados fenomenológicamente, ya que por ejemplo síntomas de simetría y orden son más comunes entre pacientes con TOC y tics comparados con únicamente TOC; y se reportan obsesiones con contenido de imágenes no violentas, excesivo interés por la apariencia, necesidad por la simetría, tocar, pestañear, mantener la mirada fija y compulsiones de conteo.

Se presenta también comorbilidad con trastornos de alimentación, ya que se ha encontrado hasta un 37% de pacientes con anorexia nerviosa o bulimia nerviosa cumplen los criterios para TOC. La asociación del TOC con trastornos de la alimentación no parece influenciar el tratamiento de estos últimos, pero la mejoría de los trastornos de la alimentación mejora los síntomas obsesivo-compulsivos.

En cuanto a la comorbilidad con síntomas psicóticos, se ha encontrado hasta un 24% de TOC en pacientes con esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes y trastornos afectivos con síntomas psicóticos. El pronóstico de la esquizofrenia empeora, cuando se le asocia el TOC, tendiendo a presentar un curso de enfermedad más crónico y mayor deterioro en el funcionamiento social y ocupacional. Sujetos con TOC no presentan mayor riesgo de sufrir esquizofrenia que la población general.

La comorbilidad con trastornos de personalidad muestra cifras del 36% al 75%, los más frecuentemente asociados son: el trastorno de personalidad dependiente (12%), evitativa, pasivo-agresiva y la obsesivo-compulsiva (TPOC) (6%). Las menos vistas son: esquizotípica, paranoide, límite, pero estos últimos cuando se presentan empeoran el pronóstico.

Existe controversia en si el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y el TOC son un continuo de un mismo padecimiento o por el contrario constituyen entidades independientes, aunque evidencia reciente hace inclinar la balanza hacia la discontinuidad del TPOC y el TOC. La clásica distinción entre las compulsiones egosintónicas en el TPOC en oposición a las egodistónicas en el TOC es útil pero no absoluta (8).

SUBTIPOS DEL TOC

Para avanzar en el entendimiento de las causas genéticas y tratamiento del TOC, se han realizado esfuerzos en definir subgrupos del trastorno, según conjuntos de síntomas.

Se han encontrado que son cuatro los factores que determinan más del 60% de la variabilidad en los síntomas (16): obsesiones y ve-

rificaciones; limpieza y lavado; simetría y orden; y atesoramiento. En igual forma el análisis de la lista de síntomas del YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale), Baer(17) encontró tres subtipos de síntomas independientes: simetría o atesoramiento; contaminación o verificación; y obsesiones puras con alta carga agresiva, sexual y de obsesiones religiosas. Él postula que estos tres factores podrían representar distintos subtipos dentro del TOC. Solamente los primeros estuvieron significativamente relacionados con TPOC, historia de síndrome de la Tourette o trastornos por tics crónicos. Con síntomas de simetría y atesoramiento se encontró 8.5 veces más probabilidad de sufrir de trastornos por tics crónicos que aquellos con puntuaciones más bajas para estos factores. Los pacientes con TOC resistentes al tratamiento y el espectro de trastornos por tics pueden responder a antagonistas dopaminérgicos.

TOC EN NIÑOS

Hasta la década pasada esta patología era reconocida como una entidad rara dentro de este grupo poblacional, pero los datos epidemiológicos sugieren que es tan común como en adultos, con una prevalencia al cabo de la vida del 2% al 4% y de una prevalencia a los seis meses del 0.5% al 1%. El TOC subclínico, definido como obsesiones y compulsiones que se presentan en ausencia de significativa ansiedad o discapacidad, son relativamente comunes, con prevalencias reportadas del 19% en poblaciones de estudiantes adolescentes. Estudios clínicos sugieren una edad de aparición entre los seis y 11 años de edad, con una distribución bimodal con picos entre la niñez y la adolescencia temprana.

Las compulsiones en ausencia de obsesiones se encuentran en

niños más pequeños o en individuos que presentan comorbilidad por tics, quienes a menudo describen sus rituales como siendo realizados en respuesta a una irresistible necesidad o un sentimiento de "vacío" u otra vaga sensación. El TOC en niños es reactivo al estrés y otros pueden experimentar reagudización de sus síntomas durante períodos de cambios psicosociales (por ejemplo, inicio del año escolar, mudarse a un nuevo hogar, muerte o separación de un miembro de la familia o enfermedad). Algunos pueden inhibir o controlar los síntomas por cortos períodos de tiempo.

El TOC en niños está típicamente asociado con marcada alteración en el funcionamiento. La comorbilidad dentro de este grupo de pacientes es común, ya que hasta el 80% cumplen criterios para otro trastorno dentro del Eje I, y el 50% experimentan múltiples condiciones, dentro de las cuales figuran: trastornos de ansiedad hasta el 75%, trastorno depresivo 62%, tics del 20% al 30%.

Su pronóstico es el de una condición crónica, con una respuesta inicial al tratamiento pobre, la presencia de tics y otro trastorno dentro del Eje I tiende a empobrecer el pronóstico. A pesar de que los síntomas inician aproximadamente entre los 14-15 años o incluso antes, no se busca ayuda médica hasta la edad promedio de 24 años; el diagnóstico correcto no es realizado hasta los 30 años y el tratamiento adecuado no se instaura en promedio sino hasta la edad de 31,5 años (Figura 3)(18). Esta demora en el tratamiento refleja el mantenimiento en secreto de los síntomas por parte del paciente y la subestimación en el diagnóstico por parte de los clínicos, siendo frecuentemente no reconocido (19, 20).

GENÉTICA DEL TOC

La naturaleza familiar del TOC se ha observado desde 1930. Aunque las enfermedades psiquiátricas exhiben un modo de transmisión complejo, se han asociado con TOC en gemelos algunos factores genéticos constantemente, genética familiar, segregación y estudios de asociación de genes. Las bases genéticas de esta entidad no se han entendido por completo.

En estudios de familias, se ha encontrado un riesgo del 10.3% para los familiares de primer grado de quienes padecen TOC, comparados con el 1.9% de los controles (21).

Se estima que los familiares de primer grado tienen 4.6 veces más probabilidades de sufrir esta patología que el resto de la población general (22).

En un intento por determinar el grado de factores ambientales implicados y el nivel de compromiso genético, se han llevado a cabo estudios con gemelos, los cuales han encontrado concordancia para TOC entre 15 gemelos mono-zigóticos del 87%, y del 47% entre 15 gemelos dizigóticos (23). Por otra parte la comprobación de agregación familiar no es suficiente para concluir que existe una transmisión genética. La familia es la unidad esencial para la transmisión no solamente genética, ya que el ambiente y los factores culturales ejercen grandes influencias en los fenotipos de la conducta humana. En pacientes en los cuales el TOC es claramente familiar (por ejemplo, en familias en las cuales al menos dos de los individuos padecen el trastorno), los resultados sugieren una forma menos compleja de herencia, una forma de transmisión mixta, es decir, a la interacción de un gen mayor sobre un fondo multigénico, así múl-

tiples genes pueden influenciar en la transmisión del TOC.

Los estudios de asociación entre ST y el gen del receptor de dopamina D3 (DRD3), han conducido a varios grupos a investigar la relación entre este receptor y el TOC pero sin hallazgos concluyentes. Otro posible candidato es el gen del alelo de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) con el TOC; ya que microdelecciones en la región del cromosoma 22q11, la cual comparte el locus del COMT, manifiesta múltiples fenotipos psiquiátricos, entre ellos esquizofrenia y TOC. El alelo "largo" del promotor del transportador de serotonina también ha sido asociado con TOC en estudios independientes (24, 25). Estos datos son obtenidos de muestras de casos y controles, más que de muestras de controles basados en familias, por tal motivo deben interpretarse con precaución (26).

NEUROBIOLOGÍA DEL TOC

Por varias décadas el TOC fue considerado como uno de los paradigmas de una condición psicogénica. Sin embargo, en los últimos 20 años se han obtenido datos acumulativos a nivel neurobiológico del trastorno. Clásicamente los estudios psiquiátricos, como en la depresión y el TOC se han centrado en la neuroquímica. Un gran número de medicamentos los cuales son efectivos en estas condiciones afectan a uno o más de los sistemas de monoaminas, por ejemplo el sistema 5-HT (5-hidroxitriptamina). En efecto, medicamentos que incrementan la actividad de monoaminas poseen un efecto terapéutico, pero esto no necesariamente significa que la condición esté relacionada con una disfunción del sistema de monoaminas (27). Con el advenimiento de la tomografía por emisión de positrones (PET) y un mayor entendimiento

en los circuitos neuronales, se ha visto mejor una variedad de lesiones tanto a nivel macro, micro y funcional en relación con circuitos específicos del cerebro, sin alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica central. Sin embargo, los modelos neuroquímicos, neuroanatómicos, neurogenéticos, neuroinmunológicos y neuroetológicos son necesarios para dar una aproximación más adecuada al entendimiento de la génesis y fenomenología del trastorno.

NEUROQUÍMICA DEL TOC

El sistema de neurotransmisión de serotonina y otros sistemas neuroquímicos poseen un papel fundamental, pero como ya se mencionó, no único, en la génesis de la enfermedad. Varios estudios a largo plazo han demostrado que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han sido efectivos, incluso más que los inhibidores de la recaptación noradrenérgica. La administración de agonistas de 5-HT, como el m-clorofenilpiperacina (m-CPP), exacerba los síntomas del TOC. También la respuesta neuroendocrina a la administración de m-CPP está bloqueada en paciente con TOC en comparación con sujetos sanos. Estos datos sugieren que los receptores 5-HT que median la respuesta de la conducta (quizás en áreas frontales) se encuentra incrementada, pero la respuesta neuroendocrina de receptores 5-HT (quizás en el hipotálamo) se encuentra disminuida. Otro factor que evidencia una alteración en la serotonina, es que el tratamiento efectivo con ISRS conlleva a una disminución en el líquido cefalorraquídeo de los niveles del metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) y a la normalización de las respuestas neuroendocrinas y comportamentales a la administración del

m-CPP. Sin embargo, la evidencia muestra el compromiso en otros sistemas de neurotransmisores en el TOC, ya que solamente el 50% al 60% de los pacientes con esta patología reportan exacerbaciones de los síntomas luego de la administración aguda de m-CPP o por el contrario demuestran una disminución de los síntomas luego de la administración por largo tiempo de ISRS, incluso quienes presentan comorbilidad con tics motores crónicos, muestran una menor respuesta al tratamiento con ISRS, pero mejoran con agentes neurolépticos clásicos. Otros factores que pueden estar involucrados en el TOC incluyen al sistema opioide, la oxitocina, la vasopresina y los esteroides gonadales (28).

NEUROANATOMÍA DEL TOC

Estudios funcionales y estructurales mediante neuroimágenes demuestran que los síntomas del TOC son mediados por los circuitos gangliobasales.

Se sugiere un modelo "topográfico estriatal", el cual hipotetiza que existiría una disfunción del caudado ventromedial, la cual estaría asociada con las obsesiones y compulsiones, mientras que una disfunción del putamen conduciría a la sintomatología del sistema sensoriomotor del ST (29).

Otras estructuras cerebrales diferentes a las de los ganglios basales pueden estar implicadas. Las lesiones del lóbulo frontal se asocian con TOC. Si la activación vista en neuroimágenes del lóbulo frontal refleja un defecto primario en el TOC, o una respuesta compensatoria por una disfunción de los ganglios basales no es muy clara, dada la importancia funcional de los circuitos córtico-estriados, es más adecuado tomarla en forma interdependiente.

Investigaciones neuropsicológicas y de neurocirugía demuestran nuevamente la importancia de los circuitos gangliobasales. Se han visto varios tipos de alteraciones incluyendo problemas en la supresión de respuestas a estímulos irrelevantes y la utilidad en la mejoría de síntomas al interrumpir quirúrgicamente las vías córtico-basales.

La pandemia ocurrida al principio de 1900 por el virus de la influenza dio las primeras pistas acerca de que los síntomas del TOC podrían estar mediados por circuitos neuroanatómicos específicos. Ya que los pacientes desarrollaron no sólo parkinsonismo postencefalítico sino también síntomas psiquiátricos, incluyendo conductas obsesivas y compulsivas. En las autopsias se hallaron lesiones gangliobasales.

Los pacientes con corea de Sydenham, adicionalmente la enfermedad de Huntington y otras patologías con compromiso de ganglios basales han demostrado síntomas obsesivo-compulsivos (28, 30).

NEUROINMUNOLOGÍA

En el caso del TOC de inicio en la infancia, éste puede estar relacionado con un proceso autoinmune similar al observado en la corea de Sydenham (CS), disparado por una infección por estreptococos beta hemolíticos del grupo A, los cuales producen una reacción cruzada con epítopes en neuronas de los ganglios basales y en otras áreas cerebrales, causando alteraciones motoras y conductuales. Susan Swedo ha acuñado el término de *PANDAS* (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus) de sus iniciales en inglés, para describir casos del TOC de inicio temprano que semejan a la corea de Sydenham con respecto

al inicio agudo, luego de una infección por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (EBHA)

Descripciones históricas de casos de pacientes con CS han hecho evidente un aumento en los síntomas obsesivos y compulsivos. Adicionalmente se ha visto que hasta el 70% de pacientes con CS exhiben sintomatología que es indistinguible de la del TOC. Otros síntomas psiquiátricos frecuentes incluyen la ansiedad de separación, la hiperactividad, la inatención y la labilidad emocional.

Los criterios diagnósticos desarrollados por Swedo para el diagnóstico de *PANDAS* incluyen: la presencia de TOC y/o trastornos por tics, un inicio en edad pediátrica (generalmente antes de la pubertad), curso episódico de los síntomas caracterizados por inicio abrupto o dramática exacerbación intercalada por episodios de remisión parcial o completa, asociación temporal con infección por EBHA y asociación con alteraciones neurológicas durante la exacerbación de los síntomas (por ejemplo, movimientos coreiformes, tics e hiperactividad). La ausencia de franca corea indica que el *PANDAS* puede diferenciarse de la CS.

La edad promedio para el inicio de *PANDAS* es de seis a siete años, la cual se aproxima a la vista en el ST pero es menor en promedio a la vista en el TOC. Una exacerbación dramática puede ocurrir en ST o en el TOC con o sin evidencia de infección reciente por EBHA. Entre el 10% y el 20% de los niños con tics y/o TOC cumplen los criterios para *PANDAS*. Existe un potencial marcador para identificar los niños con *PANDAS*, es el antígeno para linfocitos-B, el D8/17, en el cual individuos con fiebre reumática son 90% a 100% positivos y se ha encontrado positividad en un alto subgrupo de

pacientes, especialmente los que presentan TOC asociado con tics (30, 31).

NEUROETOLOGÍA

El TOC involucra varias conductas conservadas durante el proceso de la evolución. Los miembros de un grupo de especies, incluyendo a los primates, tienen estrategias procedimentales motoras y cognitivas heredadas genéticamente (por ejemplo, modelos fijos de acción, hábitos aprendidos o un grupo de respuestas) que contribuyen en la búsqueda del peligro, en la reducción de la contaminación y en la recolección (principalmente de alimentos). Existen modelos de verificación de estas conductas obsesivas y compulsivas, análogas a otras especies, como la dermatitis acral de miembros de los perros. Esta alteración vista en especies caninas grandes (como el labrador dorado), se caracteriza por un excesivo mordisqueo y lamido de la extremidad, la cual conduce a una alopecia circunscrita y consiguiente generación de lesiones granulomatosas. Estas lesiones responden en mayor grado a clomipramina que a desipramina (acción predominante de inhibición noradrenérgica) (30).

EL PAPEL DE LA SEROTONINA EN EL TOC

Existen en el ser humano aproximadamente 165.000 neuronas serotoninérgicas, la mayoría confinadas al centro del tallo cerebral (núcleo del rafe dorsal), las cuales inervan múltiples sitios a lo largo del neuroeje. El sistema de distribución sugiere que dichas neuronas poseen un papel en la coordinación y modulación, más que una discreta función autonómica, sensitiva o motora. La activación serotoninérgica facilita el mantenimiento de la postura corporal mediante la sensibilización de neu-

ronas motoras (inervan los músculos antigravitatorios) y mediante la facilitación del sistema glutamatérgico, a la vez, desamplifica el procesamiento de información somatosensorial a través del sistema nervioso central, al contrarrestar la actividad dopaminérgica nigroestriatal, mesolímbica/cortical y facilitar la transmisión del GABA en ciertas poblaciones de interneuronas; a través de la neo/alocortezuela y de redes subcorticales, media el control sobre la excitabilidad eléctrica y el umbral convulsivo, mejorando la latencia de respuesta (por ejemplo, la impulsividad), estabilizando el humor, la autoestima, facilitando conductas sociales competentes y suprimiendo la agresividad inapropiada. El efecto inhibitorio de la serotonina sobre conductas mediadas dopaminérgicamente prevalece cuando existen bajas descargas de neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas, pero con altos niveles de activación conductual, la serotonina y la dopamina interactúan cooperativamente, por ejemplo en la mediación de la locomoción intensa y conductas estereotipadas. Este reforzamiento serotoninérgico sobre el sistema dopaminérgico puede ser contrarrestado por antagonistas selectivos de los receptores 5-HT_{2A}.

La disminución en la actividad serotoninérgica cerebral anterior puede estar asociada con aumento de la irritabilidad, labilidad afectiva, incremento en la sensación de búsqueda, de toma de riesgos y la agresión impulsiva que eventualmente resulta en auto/heteroagresión (suicidio/homicidio). Los componentes de este síndrome se han visto en varias entidades psiquiátricas. No se ha encontrado un síndrome ocasionado por un exceso de actividad serotoninérgica en patología psiquiátrica, pero hipotéticamente un estado hiper serotoninérgico conllevaría a una

mayor estabilidad emocional, inflexibilidad, autodisciplina, actitudes para evitar riesgos, conflictos y competencia social. Algunas de estas conductas y/o rasgos de personalidad pertenecen a un grupo típico de síntomas de pacientes con TOC (sin depresión). Los niveles elevados del tono serotoninérgico no se correlacionan con la presencia de síntomas, pero puede predecir la respuesta a largo plazo del tratamiento con clomipramina.

En el TOC, el sistema de proyecciones serotoninérgicas mesotelencefálicas puede estar comprometido debido a alteraciones primarias en las proyecciones orbitofronto-cíngulo-estriado el cual adapta la conducta a cambios externos y al estado emocional interno y está autorregulado por los núcleos monoaminérgicos mesencefálicos. El principal efecto a largo plazo mediante el tratamiento con ISRS involucra la tasa de recambio de dopamina/serotonina, a alteraciones en la expresión génica para ciertos neuropéptidos que median la respuesta al estrés, y una disminución en la sensibilidad de subtipos de auto y hetero-receptores presinápticos de serotonina, pertenecientes a la familia de receptores 5-HT₁ (27, 28).

HALLAZGOS FUNCIONALES NEUROIMAGENOLÓGICOS EN EL TOC

Cuatro tipos de diseño se han utilizado para los estudios funcionales que intentan dilucidar la fisiopatología del TOC: comparación de pacientes con la patología con controles sanos en estados neutros o estado basal, valoración de pacientes antes y después del tratamiento para medir cambios en la actividad cerebral que corresponden a la respuesta del tratamiento, estudios en los cuales se valoran durante la inducción de síntomas y se comparan con sus

estados basales previos y estudios de activación, en los cuales los pacientes se valoran durante la realización de tareas cognoscitivas.

Aunque no todos los estudios coinciden en los hallazgos imaginológicos, la revisión de la literatura sugiere una cantidad significativa de datos sugestivos de alteraciones en la corteza orbitofrontal (OF), cíngulo anterior, caudado y tálamo, todas estructuras unidas mediante circuitos neuroanatómicos.

La mayoría de los estudios mediante estímulos de provocación muestran una elevada actividad en la corteza OF antes de instaurar el tratamiento y de una disminución consistente con el inicio de éste. Se revela el papel preferencial de la corteza OF anterolateral derecha y la disminución en el metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado luego del tratamiento con clomipramina, fluoxetina, paroxetina, terapia cognoscitivo-comportamental o neurocirugía. Existe una activación del caudado mediante síntomas de provocación, y una falla en la activación estriatal durante secuencias implícitas de aprendizaje en pacientes con TOC. Menos consistentemente se observa compromiso del cíngulo anterior y de estructuras límbicas relacionadas (29-31).

Alexander y cols (32) describieron una serie de circuitos que se conectan en paralelo a través de la corteza prefrontal, los ganglios basales y el tálamo. Muchos (probablemente miles) de estos circuitos fronto-subcorticales, se originan en casi cada porción de la corteza cerebral y se proyectan a través de los diferentes subcompartimientos de los ganglios basales y el tálamo. Los circuitos subcorticales prefrontales laterales se han asociado con la depresión mayor, los circuitos subcorticales OF parecen estar

comprometidos en el TOC por todo lo anteriormente expuesto.

La conceptualización clásica de la circuicidad subcortical se ha descrito con base en dos tipos: la vía directa y la vía indirecta. En primates, la vía directa se proyecta desde la corteza cerebral al estriatum y al segmento interno del *globus pallidus*-sustancia nigra, el complejo de la *pars reticulata* (Gpi/SNr), la principal estación de salida de los ganglios basales, luego al tálamo, y de regreso a la corteza.

La vía indirecta posee un origen similar desde la corteza al estriado, pero luego se proyecta del estriado al segmento externo del *globus pallidus*, y posteriormente a los núcleos subtalámicos, antes de regresar a Gpi/SNr, donde éste vuelve a juntarse con la vía común por el tálamo antes de retornar a la corteza. La corteza prefrontal y el tálamo también activa recíprocamente cualquiera de los otros. Los impulsos en la vía directa (con dos conexiones inhibitorias) “desinhiben” al tálamo y activan el sistema en una forma de regulación positiva, ya que la actividad a través de la vía indirecta (con tres conexiones inhibitorias) provee inhibición talámica. Así las vías directa e indirecta generan un balance que permite la facilitación y supresión de programas motores complejos por medio de sus efectos opuestos en la activación talamocortical.

Las conexiones entre corteza y estriado han descrito como “un sustrato común para el movimiento y el pensamiento”. El estriado, y el núcleo caudado en particular, están involucrados en el procesamiento de la información cortical para el inicio de respuestas comportamentales y también con un importante papel en el “aprendizaje procedimental”, la adquisición de nuevos hábitos y habilidades que requieren un estado de con-

ciencia mínimo. Convencionalmente el estriado se ha dividido en el núcleo caudado, el putamen y el núcleo *acumbens*. Diferentes regiones del estriado reciben impulsos de varias regiones corticales. La corteza OF, un área isocortical paralímbica, se proyecta al núcleo caudado ventromedial, mientras que la corteza prefrontal dorsolateral (un área neocortical asociativa) se proyecta al caudado dorsolateral, y el giro cíngulo anterior y la formación hipocámpal proyectan al núcleo *acumbens*. Estos circuitos están comprometidos en la programación motora en el paso a través del putamen.

Varios núcleos talámicos están involucrados en estos circuitos, aquellos que se originan en el límbico y corteza de asociación pasan a través de subregiones del núcleo talámico dorsomedial.

La estimulación de los receptores D1 de dopamina activan la vía directa preferencialmente, mientras que la estimulación de los receptores D2 desactiva a la vía indirecta, de esta manera la influencia total de la dopamina es la de facilitar la activación talamocortical, pero existen diferencias en cuanto a la distribución de receptores de dopamina en diferentes regiones del estriado y de esta forma la dopamina puede tener diferentes efectos en las vías directa-indirecta.

La función de los circuitos subcorticales-frontales en su paso a través del estriado es la realización de "prealmacenar" respuestas de conductas complejas, de secuencias críticas, adaptativas (realizadas rápidamente ante la presencia del estímulo específico y excluir otras respuestas) (20).

PATOFISIOLOGÍA DEL TOC

En el paciente con TOC existe un sesgo de respuesta hacia el estímulo

relacionado con preocupaciones por peligro, violencia, higiene, orden y sexo, los temas de la mayoría de las obsesiones. Esto se lleva a cabo por circuitos subcorticales OF. La corteza OF media la respuesta emocional a estímulos biológicamente significativos. Los pacientes con esta patología muestran disfunción en pruebas de alternancia de objetos, lo cual sugiere disfunción de la corteza orbitofrontal. Los estudios en animales sugieren que el recolectar o acumular, otro síntoma común en el TOC, es mediado por la porción ventromedial del estriado, el *globus pallidus* y el tálamo dorsomedial, todas estructuras conectadas con la corteza OF. En sujetos sanos la respuesta a estímulos percibidos como peligrosos puede ser mediada por la vía directa subcortical-orbitofrontal. Los individuos con TOC, pueden tener bajos umbrales para sistemas de "captura" por estímulos socioterritoriales, ocasionado por un exceso de tono en la vía directa subcortical-orbitofrontal con respecto a la vía indirecta, generando preocupaciones y un exceso de atención hacia el peligro,

la violencia, la higiene el orden y el sexo, forzando al paciente a responder mediante rituales y elementos que causan una incapacidad para cambiar hacia otras conductas (Figura 4). Este desbalance del tono entre la vía directa e indirecta produce un circuito hiperactivo, visto en estudios funcionales de neuroimágenes.

Se desconoce cuál estructura cerebral contiene la anomalía primaria que da origen a esta hiperactividad subcortical-OF, pero alguna evidencia sugiere que ésta puede encontrarse en el estriado. A nivel microestructural, el estriado contiene unos pequeños compartimientos llamados *estriosomas*, rodeados por un compartimiento mayor llamada *la matriz* (3). Los *estriosomas* se encuentran en mayor concentración en la porción ventral y anterior del estriado, y recibe aferencias corticales principalmente de la corteza OF posterior y del cíngulo anterior. Los *estriosomas* ejercen un fuerte papel inhibitorio en las aferencias dopaminérgicas provenientes de la sustancia nigra pars compacta al estriado, y

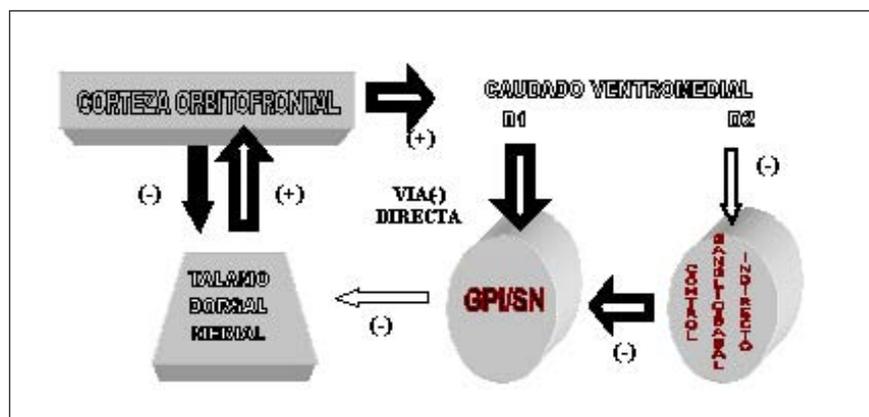


Figura 4. Modelo de la patofisiología del TOC. La sintomatología puede ser el resultado de señales capturadas en la vía directa orbitofrontal-subcortical, un circuito de autorregulación positiva. Esta señal puede ser causada por un exceso de tono en la vía directa (flechas grandes), relativa a la vía indirecta orbitofrontal-subcortical (flechas pequeñas), que conlleva a un aumento en la actividad en la corteza OF, caudado ventromedial y el tálamo dorsal medial. Esta hiperactividad OF-subcortical permite preocupaciones acerca de peligro, violencia, higiene, orden y sexo, que obligan al paciente a responder con conductas ritualistas y resulta en la incapacidad en cambiar a otras conductas.

también envía unas pequeñas proyecciones al segmento externo del *globus pallidus*, una importante estructura de la vía indirecta. De esta manera el compartimiento estriosomal regula negativamente los principales circuitos frontales-subcorticales. Los estriosomas son especialmente susceptibles al daño por hipoxia, haciéndola una estructura muy vulnerable dentro del neurodesarrollo. Los estudios neuropatológicos han encontrado degeneración selectiva de estos estriosomas y en la vía indirecta, temprano en el curso de la enfermedad de Huntington, resultando en una excesiva eferencia dopaminérgica nigroestriatal, conllevando a una pérdida del equilibrio entre las vías directa e indirecta y a la aparición de movimientos coreicos e inestabilidad afectiva. El daño de estriosomas puede ser causado también por autoanticuerpos antineuronales postinfecciosos y generar al menos un subgrupo de pacientes con TOC (34, 35).

Eficacia farmacológica

Los ISRS potentes son los únicos medicamentos que han probado ser efectivos en el tratamiento de pacientes con TOC. Se ha hipotetizado que los ISRS disminuyen la actividad en los circuitos subcorticales-OF, posiblemente al mejorar el desbalance de las vías directa e indirecta subcorticales-frontales. La inervación serotoninérgica del estriado está altamente concentrada en el caudado ventromedial y en el núcleo *acumbens*, los cuales reciben aferencias de la corteza OF y el cíngulo anterior. Las vías serotoninérgicas mesencefálicas también se proyectan fuertemente al núcleo subtalámico y al *globus pallidus*. Los medicamentos serotoninérgicos también pueden ejercer su acción en la corteza OF, mejorando la liberación de 5-HT y desensibilizando los autorreceptores de 5-HT (a las ocho semanas) en esta región. El

efecto de los agentes serotoninérgicos en la corteza, puede cambiar el balance en el tono de la vía directa versus la indirecta, resultando en una disminución de la actividad general en la corteza OF, cíngulo anterior y el caudado.

Los medicamentos bloqueadores de dopamina son útiles en pacientes con TOC asociado con tics, mediante el bloqueo selectivo de receptores D1 específicamente se disminuye el tono en la vía directa subcortical-OF, mejorando la sintomatología del TOC (36-38).

TRATAMIENTO DEL TOC

La mayoría de pacientes que padecen esta enfermedad requieren tratamiento farmacológico, psicosocial o ambos por largo tiempo. La terapéutica para este trastorno consta de dos pilares fundamentales: los ISRS y la terapia cognoscitiva-comportamental (TCC).

Tratamiento farmacológico

Aproximadamente del 65% al 70% de quienes reciben medicación por primera vez, muestran al menos una respuesta moderada. A pesar del tratamiento un significativo número de pacientes van a responder insuficientemente o se van a mostrar completamente refractarios a todas las terapias, incluyendo monoterapias alternativas, medicación coadyuvante y TCC.

Actualmente son cinco los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el manejo del TOC en adultos, la clomipramina (un antidepresivo tricíclico) y la fluvoxamina, la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina (ISRS); y la clomipramina, la fluvoxamina y la sertralina para el manejo de TOC en niños. El citalopram, también ISRS, ha sido usado para depresión y TOC en países europeos y hasta ahora está siendo introducido en Estados Unidos (39-40).

MONOTERAPIAS

Clomipramina. Es el medicamento más antiguo y mejor estudiado para el TOC. Numerosos estudios placebo-controlados evidencian una reducción en la sintomatología del 36% al 46% (21). La dosis usual de inicio es de 50 mg, con incrementos de 50 mg cada 4-5 días, hasta una dosis tope de 250 mg. Pruebas terapéuticas con dosis inferiores de 200 mg/d son ineficaces. La estimación de los niveles plasmáticos puede ayudar a determinar si un paciente está o no respondiendo debido a un metabolismo hepático rápido a la clomipramina o si se presentan niveles peligrosos de clomipramina-desmetilclomipramina por ejemplo cuando se combina ésta con fluoxetina. Se consideran niveles seguros de clomipramina y desmetilclomipramina menores de 450 ng/ml.

En general es un medicamento bien tolerado, con una tasa de discontinuación en los estudios multicéntricos grandes, de aproximadamente el 10%. Se requiere la realización de un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento, con monitorización periódica incluso para población pediátrica. Se debe tener precaución cuando se formula clomipramina a un paciente con riesgo suicida ya que es letal en sobredosis. No se recomiendan dosis mayores de 250 mg/d por la disminución dosis dependiente del umbral convulsivo.

ISRS. Como se mencionó anteriormente son cuatro los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina y fluvoxamina, los cuales han demostrado ser efectivos en el manejo del TOC. Todos los ISRS parecen tener una mayor magnitud de respuesta a dosis altas, con la excepción de la sertralina, la cual es igualmente efectiva a dosis de 50 mg que a las de 200 mg/d (41).

Dosis de 80 mg/d o incluso mayores de fluoxetina podrían ser necesarias para ciertos pacientes. La experiencia con el citalopram en Estados Unidos es limitada, pero al parecer requiere dosis mayores a las antidepresivas para ser efectivo.

Los ISRS son bien tolerados, principalmente en comparación con la clomipramina, poseen notables efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, y neuropsiquiátricos como agitación, ansiedad, alteraciones del sueño, cefalea y disfunción sexual, con la mayor probabilidad de éstos, por la necesidad de dosis más altas.

La selección del medicamento inicial varía más en el perfil de efectos secundarios, costos, seguridad en sobredosis, comorbilidad psiquiátrica, historia familiar y tratamientos anteriores, ya que la eficacia realiza un escaso papel en la decisión de escogencia del fármaco.

Comparaciones directas entre clomipramina con los ISRS generalmente sugiere una eficacia comparable, pero estudios meta-analíticos sugieren que la clomipramina es más efectiva que los ISRS. La clomipramina está generalmente reservada como segunda o tercera línea para pacientes que han tenido una respuesta poco significativa a uno o dos ISRS a una dosis máxima por un adecuado período de tiempo (por ejemplo, tres meses).

Otra consideración importante a la hora de escoger entre los diferentes fármacos, es el grado de inducción o inhibición de las enzimas citocromo P-450.

Sólo la fluoxetina y la sertralina poseen metabolitos activos, los cuales pueden proteger de un síndrome por discontinuación del medicamento. En conclusión, no existe un medicamento de primera línea

que sea más efectivo que otro en el manejo del TOC. En la práctica clínica se deben dar dosis altas por aproximadamente tres meses antes de cambiar a otro fármaco en caso de fracaso terapéutico.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Aunque algunos pacientes mejoran dramáticamente con los ISRS, aproximadamente 40% al 60% experimentan mínima o solamente mejoría parcial luego de una adecuada prueba terapéutica con uno de los agentes utilizados (40). Si un paciente no responde bien a un ensayo terapéutico de tres meses a una adecuada dosis de medicación, el médico tiene varias opciones. Se puede iniciar TCC, cambiarse a otro ISRS (o a clomipramina). Adicionalmente se puede utilizar terapia coadyuvante como los neurolépticos. Hasta la fecha solamente el haloperidol y el antipsicótico atípico: risperidona, han sido efectivos en los estudios controlados doble ciego. El haloperidol es efectivo en la reducción de síntomas del TOC sólo en los pacientes que presentan comorbilidad con trastornos crónicos por tics. Se inicia dosis de 0.5 mg/d con incrementos progresivos cada cuatro a siete días a un máximo de 2 a 4 mg/d. La risperidona mejora los síntomas de TOC refractario a ISRS, aun en ausencia de comorbilidad con tics (42). Existe un estudio abierto utilizando olanzapina como coadyuvante con los ISRS el cual parece prometedor (43). Otras estrategias utilizadas en la práctica clínica, pero con beneficios inciertos, incluyen la adición de clomipramina a un ISRS, gabapentin y donepezil. Como opción final se incluye a la clomipramina intravenosa la terapia electroconvulsiva (TEC) y la neurocirugía.

Los niños quienes llenen los criterios para un trastorno PAN-

DAS, se sugiere como tratamiento efectivo la realización de plasmáferesis, gammaglobulina intravenosa con antibióticos de mantenimiento con cobertura para SBHA (44, 45).

TERAPIA COGNOSCITIVA-COMPORTAMENTAL (TCC)

Aunque existen numerosas aproximaciones psicoterapéuticas para el TOC, solamente la TCC que utiliza las técnicas de *exposición* a las situaciones que generan ansiedad y la *prevención de respuesta* que consiste en retardar, disminuir o renunciar a los rituales que disminuyen la ansiedad, se consideran las "terapias de oro" del tratamiento psicosocial. Para aquéllos que reciben exposición y prevención de respuesta, la tasa de respuesta es del 80% y el porcentaje promedio de la reducción de los síntomas luego de estas dos técnicas es casi del 50%. Dada la seguridad y la eficacia comprobada de la exposición y prevención de respuesta, todos los pacientes con TOC deben recibir la posibilidad de este tratamiento, independientemente del tipo de medicación empleada.

Los estudios preliminares mostraron que la exposición y prevención de respuesta fue más efectiva que la clomipramina, y la combinación de éstas dos no fue más efectiva que la prevención de respuesta y exposición sola. Lo anterior sugiere que la TCC podría ser la mejor manera de dar un manejo coadyuvante a los ISRS.

La experiencia clínica sugiere que la combinación de farmacoterapia más psicoterapia es la mejor estrategia (44).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

EL TOC es una patología crónica probablemente de por vida. Los

estudios basados en terapias de exposición y prevención de respuesta, mostraron unas tasas de recaídas del 0% al 46%. Las recaídas luego de la suspensión del medicamento son aun mayores, ya que se han demostrado tasas de recaídas hasta del 89% dentro de las siguientes siete semanas luego de discontinuar la clomipramina (46), las recaídas para los ISRS parecen ser menores.

Pocos pacientes con TOC se “curan” y muchos se mantienen en remisión completa. En la práctica clínica se recomienda medicación de mantenimiento antes de considerar su disminución por lo menos uno a dos años. Mientras se está descontinuando el medicamento se recomiendan tres a seis sesiones mensuales de exposición y prevención de respuesta, ya que podrían reducir el riesgo de recaídas.

La dosis de la fase de mantenimiento es la misma en la cual se tuvo respuesta en la fase aguda. El consenso para el tratamiento del TOC sugiere medicación de por vida luego de tres a cuatro recaídas moderadas o dos a cuatro recaídas severas a pesar de una adecuada TCC. Para el mantenimiento de la TCC, se recomiendan tres a seis sesiones mensuales (44, 47).

NEUROCIRUGÍA EN TOC

La neurocirugía se utiliza como última opción para el manejo de pacientes con TOC intratable. Dentro de los procedimientos utilizados se encuentran: la cingulotomía anterior estereotáxica y la capsulotomía anterior. Otros procedimientos incluyen la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica. Todas estas técnicas incluyen la realización bilateral mediante esterotaxia. En la tractotomía subcaudada las lesiones son realizadas bajo la cabeza del caudado, en la

sustancia innominada. La cingulotomía anterior produce lesiones en el cíngulo, la leucotomía límbica combina la tractotomía subcaudada y la cingulotomía anterior, este último procedimiento realiza lesiones en la porción anterior de la cápsula interna. Evidencia razonablemente buena muestra que del 40% al 60% de los pacientes con TOC intratable mejoran considerablemente luego de cirugía (48).

El mecanismo por el cual la neurocirugía beneficia a un subgrupo de pacientes con TOC es desconocido, el resto se beneficia por la interrupción de los circuitos prefrontales-estriados-tálamo-corticales.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT) EN EL TOC

En contraste con la neurocirugía, la EMT fue desarrollada no como terapéutica sino como una prueba de investigación dentro de la fisiología cerebral. Consiste en la creación de un campo magnético generado por un electromagneto colocado en el cuero cabelludo, el cual cambia la actividad eléctrica de la corteza cerebral subyacente. El rango de utilidad de la EMT va desde el estudio de la fisiología motora (para lo que fue utilizado originalmente), para el estudio cerebral de las emociones, la cognición y de la conectividad neuronal. Únicamente las estructuras corticales son accesibles a la EMT, aunque parece capaz de afectar la actividad de las estructuras cerebrales más profundas ligadas funcionalmente a regiones corticales (49).

Las indicaciones preliminares de la EMT muestra posibles efectos terapéuticos en pacientes con TOC aunque se requieren pruebas sistemáticas en estudios controlados, se ha encontrado disminución de síntomas compulsivos principalmente (50-52).

REFERENCIAS

1. **Freud S.** Un caso de neurosis obsesiva. Obras completas. Tomo IV. Madrid: Ed. Biblioteca Nueva 1972; 1441-1486.
2. **Marks IM y col.** Treatment of obsessive-compulsive neurosis by in vivo exposure: A two year follow-up and issues in treatment. *Br J Psychiatry* 1995; **127**: 349-364.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association 1994.
4. **Thomsen PH.** Obsessions: the impact and treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of Psychopharmacology* 2000; **14**: 1.
5. **Danger RS, Hollander E.** Obsessive compulsive disorder. Current Psychiatric Therapy II. Philadelphia: Saunders Company, 1997:322-326.
6. **Hollander E, Wong CM.** Obsessive compulsive spectrum disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 1995; **14**:75-77.
7. **Hollander E.** Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. B.
8. **Naureen Attiullah, Jane L. Eisen.** Rasmussen S. A. Clinical features of obsessive-disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3. 469-486.
9. **Riddle Mark.** Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *BJ of Psychiatry* 1998; **173**: 91-96.
10. **Eaton WW, Kesselr LG.** Epidemiological Field Methods in psychiatry: The NIMH Epidemiological Catchment Area Program. Orlando: Academic Press, 1985.
11. **Jenike MA.** Obsessive-compulsive and related disorders: A hidden epidemic. *N Engl J Med* 1989; **321**:539-541.
12. **Swedo S, Rapoport T, Leonard H, et al.** Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; **46**:335-341.
13. **Foa EB, Koza KMJ, Goodman WK, et al.** DSM-IV field trial: Obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; **152**:90-96.
14. **Rachman S, Hodgson RL.** Obsessions and compulsion. Upper saddle river, NT, Prentice Hall, 1980.

15. **Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, et al.** Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: A 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**:346-351.
16. **Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, et al.** "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; **151**:675-680.
17. **Baer L.** Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; **Suppl 55**:18-23.
18. **Hollander E, Kwon JH, Stein DJ, Broatch J, Rowland CT, Himelein C A.** Obsessive compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues. *J Clin Psychiatry* 1996; **57 (Suppl)**:3-6.
19. **Piacentini J, Bergman R.** Obsessive-compulsive disorder in children. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3.
20. **Saxena Sanjaya, Rauch L Scott.** Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3:563-585.
21. **The Clomipramine Collaborative Study Group.** Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; **48**:730-738.
23. **Carey G, Gottesman II.** Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders. In Klein D, Rabkin J (eds): *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, Raven Press 1981;117-136.
24. **Delgado P, Moreno F.** Different roles for serotonin in anti-obsessional drug action and the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. *BJ of Psychiatry* 1998; **173 (Suppl. 35)**: 21-25.
24. **National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup.** Genetics and mental disorders. *Biol Psychiatry* 1999; **45**:559-573.
25. **McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelenter J.** Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; **3**:270-273.
26. **Wolff Monica, Alsobrook JP II, Pauls DL.** Genetic aspects of the obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**: 535-545.
27. **Baumgarten HG, Grozdanovic Z.** Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *BJ of Psychiatry* 1998; **173 (Suppl. 35)**:13-22.
28. **Stein J Dan.** Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3, 545-558.
28. **Tork I.** Anatomy of the serotonergic system. *Ann NY Acad Sci* 1990; **600**:9-35.
29. **Rauch SL, Savage CR.** Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. *Psychiatr Clin North Am* 1997; **20**:741-768.
29. **Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ.** Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbations of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; **7**:485-490.
30. **Stein J Dan.** Neurobiology of the obsessive-compulsive Spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2000; **47**:296-304.
30. **Cottraux J Gerard D, Cinotti L, et al.** A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996; **60**:101-112.
31. **Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK.** On defining Sydenham's Chorea: Where do we draw the line?. *Biol Psychiatry* 2000; **47**: 851-857.
31. **Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al.** Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996. **49**:595-606.
32. **Alexander GE, Delong MR, Strick PL.** Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; **9**:357-381.
33. **Graybiel AM.** Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; **13**:244-254.
34. **Bartha R, Stein MB, Williamson PC, et al.** A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998; **155**:1584-1591.
35. **Eber D, Speck O, Koning A, et al.** H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: Evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Res* 1996; **74**:173-176.
36. **Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, et al.** Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; **49**:681-689.
37. **Baxter LR, Saxena S, Brody AL, et al.** Brain mediation of obsessive-compulsive disorder symptoms: Evidence from functional brain imaging studies in the human and non-human primate. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; **1**:32-47.
38. **Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, et al.** Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; **47**:840-848.
39. **Pauls DL, Alsobrook J II, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF.** A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; **152**:76-84.
39. **Rasmussen SA, Eisen LJ, Pato MT.** Current issues in the pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993; **54(suppl)**: 4-9.
40. **Goodman WK, Ward HE, Murphy TK.** Biological approaches to treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 1998; **28**: 641-649.
41. **Greist J, Chouinard G, DuBoff E, et al.** Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**:289-295.
42. **McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH.** A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; **57**:794-801.
43. **Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN.** Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**:524-527.
44. **Mathew JS, Simpson HB, Fallon BA.** Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 2000; **30**:11.

45. **Hollander E, Kaplan A, Allen A.** Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3.
46. **Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL.** Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; **145**:1521-1525.
47. **March JS, Frances A, Carpenter D, et al.** The expert consensus guideline: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**: 65-72.
48. **Jenike MA, Rauch SL, Baer L, et al.** Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. In Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds): obsessive-compulsive disorders: Practical management. St. Louis, *Mosby* 1998; 592-610.
49. **George MS, Avery D, Nahas Z, et al.** rTMS studies of mood and emotion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; (Suppl) **51**:304-314.
50. **Greenberg DB, Murphy DL, Rasmussen SA.** Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder: Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; **23**:3.
51. **Kaplan & Sadok's.** Anxiety disorders: biochemical aspects, OCD in children. Cap 15.3- 40.3. Comprehensive Textbook of Psychiatry seventh edition on CD-ROM. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
52. **Kaplan & Sadok's.** Obsessive-Compulsive Disorder. Cap. 14.1. Synopsis of Psychiatry eighth Ed. Williams & Wilkins. Baltimore U.S.A 1998. *J of Psychiatry* 1998; **173 (Suppl. 35)**: 7-12.