

ARTÍCULO

## REPITIENDO UNA Y OTRA VEZ; LA ENFERMEDAD OBSESIVO COMPULSIVA

Humberto Nicolini

## Repitiendo una y otra vez; la enfermedad Obsesivo Compulsiva

### Resumen

En este trabajo hablaremos de una de las enfermedades más emblemáticas de la psiquiatría contemporánea, no sólo por lo gráfico de su expresión clínica, lo que ha hecho fácil reconocerla en notables personajes, sino además por los enormes avances que ha tenido en el entendimiento de la neurobiología y el funcionamiento del cerebro, en el caso de estos pacientes. También se han hecho importantes esfuerzos en conocer sus bases genéticas y hay interesantes hallazgos. Finalmente se revisan los tratamientos que, como en muchas de las enfermedades de la mente, son una mezcla entre la farmacología médica y las técnicas de la psicoterapia.

**Palabras clave:** obsesivo, compulsivo, psiquiatría, conductual

### Repeating over and over again; obsessive compulsive disorder

#### Abstract

This paper will discuss Obsessive compulsive disorder, one of the diseases most emblematic of contemporary psychiatry, not only for the graphic expression of its clinic, which has made it easy to recognize in notable characters, but also by the enormous advances made in understanding the neurobiology and brain function in the case of these patients. Also, science has made significant efforts to know their genetic basis and there are interesting findings. Finally, we review the treatments and as in many mental disorders, it is a mix of medical pharmacology and psychotherapy techniques.

**Keywords:** Obsessive, compulsive, psychiatry, behavoiur

### Definición y epidemiología

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) es un trastorno de ansiedad común y potencialmente discapacitante. Afecta entre un 2 a 3% de la población general, lo mismo que en México (Karno y cols.,1991; Black J y cols., 1996, Caraveo y cols.,1999, 2005) y está caracterizado por pensamientos intrusivos y generadores de ansiedad (obsesiones), así como conductas repetitivas, estereotipadas o ritualizadas (compulsiones), que ayudan a mitigar la molestia de las ideas obsesivas.

Este padecimiento tiene una elevada comorbilidad (es decir, que la presencia de una enfermedad, en este caso el TOC, aumenta el riesgo de tener otras enfermedades), con varias otras condiciones psiquiátricas como la depresión y los tics.

En las últimas dos décadas se ha reconocido que existe un importante grupo de padecimientos que tienen un componente de forma de pensamiento (cognitivo), similar a las obsesiones, como es el caso de las fobias, hipocondriasis, ideas delirantes, trastornos de la alimentación, o bien un elemento conductual común como acciones repetitivas y estereotipadas similares a las compulsiones, como son los trastornos en el control de los impulsos, las adicciones y los tics. Aunado a estas semejanzas clínicas, muchos de estos padecimientos responden de forma semejante a medicamentos de la misma familia, como son la clase de los antidepresivos-ansiolíticos llamados en la farmacología como inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Debido a estas coincidencias es que se ha pensado en el concepto de un “Espectro de padecimientos Obsesivo-Compulsivos” (Hollander y cols 1996, 2011). Dicho concepto incluso podrá cambiar la clasificación de trastornos de ansiedad, formando los padecimientos obsesivo-compulsivos un grupo propio de enfermedades como lo describimos anteriormente.

En México, en la más reciente Encuesta Nacional de Salud Mental (Medina-Mora y cols., 2003) no se incluyó al TOC o a otros padecimientos del espectro obsesivo-compulsivo, por lo que tenemos pocos datos nacionales de su presentación, a excepción de pequeñas muestras hospitalarias, pero ninguna de representación nacional (Nicolini y cols., 1992, 1996 y Orozco y cols., 1995).

## **Famosos con TOC**

Muchos famosos pertenecen al 2-3% de la población mundial que padece del TOC y que se traduce, como señalamos, desde una extrema meticulosidad con conductas repetitivas (compulsiones), secundarias, hasta miedos exagerados, y temores infundados y que las personas reconocen lo absurdo de los mismos (obsesiones).

También el trastorno obsesivo compulsivo ha ocupado a diversos medios de comunicación, desde el cine, la televisión, obras de teatro, y escritos en periódicos, revistas y boletines, dado que es relativamente fácil de representar.

Probablemente la película que mejor lo muestra, ya que es el tema central, es la estelarizada por Jack Nicholson, “As good as it gets”, traducida al español como “Mejor Imposible”. Otra película como “Wilde”, acerca de la vida del famoso escritor, deja ver los rituales que hacía Oscar Wilde, por ejemplo, al acomodar en cierta posición los cubiertos y platos al comer, buscando la simetría. En la película “Uptown Girls” (en español “Pequeñas grandes amigas”), la niña caracterizada por

Dakota Fanning aparece como caprichosa, pero en realidad tiene ideas obsesivas y conductas compulsivas de evitar contaminación.

En otras películas se muestran claramente ideas y conductas compulsivas, como aquellas vinculadas a la conducta sexual como en “Don Juan de Marco”, interpretada por Jonhy Depp, y el amor platónico de Wilde para su pareja “Bosie”. En el rubro del cine de terror y suspenso, crímenes realizados por psicópatas con severos rituales compulsivos, son puestos en evidencia en filmes como: “Seven”, esternalizada por Brad Pitt y Morgan Freeman y “El silencio de los inocentes” con Judy Foster y Anthony Perkins; o bien la meticulosidad y capacidad de observar detalles y que ayuda a resolver crímenes, como en la serie del detective llamada “Monk”.

Por otro lado, el ver ejemplos de gente famosa con TOC puede ayudar a quitar el estigma de la enfermedad. Nos queda claro los logros excepcionales de estos notables “famosos” con el TOC, porque si bien ha sido un motivo de sufrimiento personal, no ha impedido que desarrollen otras capacidades que les han dado notoriedad. Muchas personalidades en diversos ámbitos de la vida pública, han sido identificados como portadores de la enfermedad obsesiva compulsiva. Desde actores, escritores, científicos y políticos, en quienes se ha especulado que son o han sido portadores de esta enfermedad, sin embargo, no les ha impedido tener gran éxito profesional.

Uno de los tipos de compulsiones que más fácilmente se ha dejado ver en la gente famosa, ha sido el comprar compulsivamente. Dichas compras son en lo general objetos de mediano valor, como maquillaje y zapatos, o bien grandes colecciones de objetos de poco valor económico y sentimental y que más bien reflejaban un impulso compulsivo de atesorar/acumular. Como ejemplos de este rubro tenemos a Jacky Bouvier, ex-esposa del presidente J.F. Kennedy y del millonario A. Onassis. Imelda Marcos, esposa del ex-presidente de Filipinas, es otro claro ejemplo de esta patología. También Michelle Pfeiffer, Winona Ryder y Penélope Cruz se les ha mencionado con esta patología.

Albert Einstein (1879-1955), físico y autor de la teoría de la relatividad, es un personaje histórico que en 1921 obtuvo el premio Nobel de Física y que se suma a la lista. Al parecer padecía de dislexia, repetía frases compulsivamente, y se ha especulado que pudo padecer de un probable asperger con síntomas de TOC. Nikola Tesla (10 de julio de 1856-7 de enero de 1943), ingeniero eléctrico e inventor del motor de inducción, sistemas de comunicación inalámbrica y osciladores de radiofrecuencia, mostró importantes síntomas de TOC hacia 1917. Estaba obsesionado por el número 3: caminaba alrededor de un edificio tres veces antes de entrar; pedía tres servilletas; se hospedaba en cuartos con el número 3, y vivió los últimos días de su vida en el piso 33 de un hotel de Nueva York.

Michelangelo Buonarroti (6 de marzo de 1475-18 de febrero de 1564) fue pintor, escultor y arquitecto del renacimiento. Es considerado, junto con Leonardo da Vinci, arquetipo del renacimiento. Sus esculturas más conocidas son la Piedad y el David, junto con la capilla Sixtina del Vaticano. Se decía en su biografía que dormía vestido con sus botas por miedo a contaminarse, y que le ocasionaba muchos problemas, en ocasiones, el estar con otras personas, por el temor a que lo tocaran y por ende lo contaminaran. Esto le ocasionaba muchos problemas de interacción social.

Ludwig van Beethoven (16 de diciembre 1770-26 de marzo de 1827) compositor y músico cuyas obras musicales han sido de las más importantes a lo largo de la historia de la humanidad. Muchos de sus biógrafos lo han señalado con TOC, padecimiento que le ocasionaba muchas dificultades de interacción en la corte por sus temores a la contaminación, por lo que constantemente tenía que ser disculpado por su amigo el Archiduque Rudolph.

En cuanto a obsesiones de simetría, al escritor inglés Oscar Wilde se le ha detectado una conducta peculiar de él. Entre los personajes con obsesiones de limpieza (que por otro lado son las más comunes), tenemos, entre otros, al actor Jack Nicholson y el empresario Howard Hughes, quien fuera el hombre más rico del mundo. Hughes padeció además el temor de no poder descartar sus propios desechos orgánicos, lo que lo llevó a vivir en condiciones deplorables hacia el final de su vida.

El orden y la limpieza, como caracterizaciones del TOC, aparentemente atormentaban al actor Charles Chaplin. Se dice que una serie de rituales compulsivos extraños desgastan al popular intérprete de Heavy-Metal Marilyn Manson.

David Beckham, el futbolista, ha revelado que tiene que alinear objetos en pares, al igual que acomodar muebles en simetría aún al viajar y alojarse en hoteles. Además, no puede usar zapatos usados en un partido de football. A la actriz Charlize Theron también le afectan los armarios en desorden y pasa mucho tiempo ordenándolos. Cameron Díaz tiene obsesiones de miedo por los gérmenes patógenos, así como rituales de lavado y la costumbre de abrir puertas con los codos para no contaminarse. Donald Trump, el multimillonario, no puede dar la mano cómodamente sin dejar de sentirse que se contaminó, teniendo que desinfectarse y lavarse. A Woody Allen también le afectan rituales de limpieza, orden y simetría. Michael Jackson, quien padecía miedos de contaminación, extremaba medidas para evitar contagios, como el empleo de mascarillas. Además, tenía el trastorno dismórfico corporal, debido a su inconformidad obsesiva con su fisonomía, lo que lo llevó a múltiples cirugías. Un caso similar en México es el del estilista Alfredo Palacios. Jonhy Depp tiene evitaciones compulsivas y miedos fóbicos a las arañas y a los payasos. También se han mencionado como posibles víctimas del TOC a personajes tan populares como los actores Billy Bob Thornton y Alec Baldwin, junto con figuras históricas

como Florence Nightingale, así como Charles Darwin, el célebre biólogo británico. También se encuentran Charlie Sheen con conductas sexuales compulsivas y Harrison Ford, de simetría. En la esfera nacional Adal Ramones, con obsesiones de simetría corporal y tics motores de la región escapular, al igual que el cantante Luis Miguel, con compulsiones de simetría. También el ex baterista de la banda de rock “Santa Sabina”, Patricio Iglesias, hizo historia con redobles virtuosos, pero que eran parte de rituales compulsivos.

Seguramente muchos otros personajes padecen el TOC, sin embargo el saber con certeza una enfermedad psiquiátrica en personas públicas es un tema difícil de descubrir y tratar. Sin embargo, es claro que bien manejado este padecimiento no es un impedimento para tener grandes logros en la vida.

### **Microbios y enfermedad obsesivo compulsiva**

Desde inicios del siglo veinte existe evidencia de que algunas enfermedades mentales pueden estar ligadas a enfermedades infecciosas, o bien procesos de autoinmunidad. En los últimos años, el campo de la microbiología molecular ha generado importantes avances sobre cómo los microbios se relacionan con su entorno, en particular aquellos que se puedan alojar en el sistema nervioso. Por ejemplo, un hallazgo muy interesante es que nuestro material genético es cuando menos 90% de origen microbial y no humano. De hecho nos podemos considerar súper organismos, constituidos de miles de especies, muchas de las cuales están siendo identificadas por primera ocasión. Además, por otro lado, existen diferencias importantes en la ecología de los microbios, que se han establecido muy temprano en el surgimiento de la vida misma. Por ejemplo, el estudio de los microbios está dando algunos datos en cuanto al entendimiento de la obesidad y la diabetes tipo 1; sin embargo, no se ha centrado tanto en la investigación en la salud mental, aunque es importante señalar que hay muchas indicaciones de que puede haber una relación. Hay evidencia proveniente de la epidemiología, en el aumento de riesgo para la esquizofrenia asociada a la exposición a la influenza prenatal. Sin embargo, el caso más contundente es el hallazgo de los niños que desarrollan TOC, o bien tics, de un día para otro, después de padecer infecciones causadas por el estreptococo beta hemolítico.

A pesar de que hay todavía un gran debate sobre cómo se define este subtipo de TOC, la evidencia se acumula en torno a que hay un síndrome de padecimientos que suceden en la población pediátrica, con síntomas neuropsiquiátricos, que son secundarios a la infección por estreptococo y se les ha dado el acrónimo de PANDAS por el inglés “Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS)”. En el 2010 el instituto de salud mental de los EU (NIMH) realizó una conferencia sobre el tema, reuniendo a docenas de expertos en el mismo, incluyendo a críticos del síndrome, para tratar de obtener un consenso en la materia. Uno de los comentarios es que ya empieza a ser una práctica que en cuanto un niño empieza

a desarrollar síntomas de TOC o de tics, ya muchos Psiquiatras, y Neurólogos (pero muy pocos peditras) verifican si tiene una infección por estreptococo. Además, en los Estados Unidos, grupos de la sociedad civil se han unido para llamar la atención a las asociaciones médicas para aumentar el alerta en los PANDAS. Este síndrome fue detectado de manera inicial por la Dra. Susan Swedo en los años noventa, usando una población de niños del Hospital Infantil de la Ciudad de México que había tenido fiebre reumática (secuela causada por el estreptococo). Los síntomas más prominentes de los PANDAS son repentinos cambios de ánimo, impulsividad, ansiedad, deterioro en la atención, problemas en la escritura, y la aparición de obsesiones, compulsiones y tics. La Dra. Swedo ha reportado además mecanismos cerebrales mediante los cuales suceden estos efectos del estreptococo. También han demostrado que limpiando el cuerpo de los anticuerpos al estreptococo (mediante cambio del plasma), o bien dando tratamiento a base de inmunoglobulina intravenosa, se ayuda a mejorar los síntomas de los PANDAS. Además, algunos trabajos recientes en la Universidad de Columbia demostraron por primera vez que los anticuerpos disparados por el estreptococo, son suficientes para detonar los PANDAS en un modelo de ratones. En una cepa de ratones expuestos a los anticuerpos del estreptococo, se dispararon las conductas obsesivas y estos anticuerpos atacaron moléculas específicas del cerebro. También surgieron conductas parecidas a los PANDAS en ratones que les inyectaron anticuerpos de aquellos ratones con PANDAS declarado. Les afectaba la memoria, el aprendizaje y la interacción social. Al igual que en los humanos, estos hallazgos eran más frecuentes en los machos que en las hembras. En un segundo estudio en la Universidad de Yale, se reportó que los síntomas del TOC y tics empeoran después de infecciones por estreptococo, pero también, si los niños están estresados, se infectan con mayor facilidad, lo que se ha observado con otras enfermedades autoinmunes. Estos hallazgos sugieren que un subgrupo de niños con TOC y tics, tienen un mayor riesgo de padecer estas infecciones por estreptococo y, por lo tanto, tener un peor curso del TOC. Estos hallazgos han propiciado el comienzo de una nueva iniciativa a base de tratamientos, mediante el uso de potenciadores de la respuesta inmune, como las inmunoglobulinas intravenosas. La pregunta sobre si agentes infecciosos también intervienen en otras patologías como autismo, ansiedad o depresión, es algo que todavía está en el aire y tendrá que ser mejor estudiado en el futuro. Sin embargo, el TOC vuelve a ser una enfermedad que genera importante conocimiento científico.

## **Estudios Cerebrales en el TOC**

La localización de las funciones mentales dentro de una estructura cerebral, ha sido la meta de un gran número de neuro-científicos. En la actualidad este campo se ha visto enriquecido de una manera importante, dado el avance en diferentes áreas de la tecnología aplicada a la medicina.



En este sentido, la búsqueda de este probable sitio, donde se pudiese encontrar la alteración que conduce al trastorno obsesivo compulsivo, es un campo de gran interés. A continuación presentaremos la evidencia más relevante que ha señalado que el TOC puede ser consecuencia del mal funcionamiento de una región cerebral en particular. Con frecuencia ha sido reportada la asociación del TOC con la presencia de lesiones del sistema nervioso central (traumatismos), o bien la presencia de ciertas enfermedades, como: epilepsia, encefalitis de Von Economo, parkinsonismo post-encefalitis, corea de Sydenham, síndrome de Meige, tics y la enfermedad de Gilles de la Tourette. En varias de estas entidades están involucrados los ganglios basales. Este hecho apuntaría hacia la probable localización anatómica de una alteración responsable del TOC. Otra evidencia del sitio geográfico de este mal en el cerebro, es la efectividad de la psicocirugía (en especial la cingulotomía y la leucotomía), al aliviar al 30% de los pacientes con TOC, que son resistentes a tratamiento farmacológico. Esta cirugía de tipo estereotáctico, consiste en cortar aquellas fibras que comunican los ganglios basales con la corteza pre-frontal. Esto implica que si el bloquear esta comunicación neuronal disminuye la sintomatología obsesiva compulsiva, por lo tanto la vía está activada de una manera anormal en el padecimiento. Recientemente se ha ensayado con éxito la estimulación, con electrodos profundos (en inglés Deep Brain Stimulation), del pedúnculo talámico inferior del cerebro, con muy buenos resultados, y afortunadamente en México hemos sido pioneros en este campo (Jiménez-Ponce y cols., 2009). Este hecho habla también a favor de una localización neurológica del padecimiento.

Los estudios de imagenología han sustentado las anteriores observaciones de localización anatómica, en donde se ha encontrado, en tomografías computadas de pacientes con TOC, que el volumen del núcleo caudado se encontraba disminuido al compararlo con controles. Por otro lado, utilizando las técnicas de imágenes dinámicas como la Tomografía por emisión de positrones (TEP), que permiten ver el funcionamiento del cerebro in vivo, se describió en pacientes con TOC que sus índices metabólicos (consumo de glucosa, como indicador de la función cerebral) se encontraban significativamente aumentados en el giro orbital izquierdo y bilateralmente en los núcleos caudados. Otras estructuras en lóbulo frontal (corteza orbital anterior derecha e izquierda y corteza prefrontal), y de ganglios basales (caudado y putamen), han sido involucrados en otros estudios similares. Al parecer, y de acuerdo a la información anterior, la corteza prefrontal derecha es el sitio anatómico de la lesión anatómica del TOC (Hollander E y cols., 2011).

## **Estudios Genéticos del TOC**

Desde el punto de vista de la genética, esta enfermedad ha sido ampliamente estudiada, con todas las herramientas metodológicas tanto de la genética epidemiológica como molecular, y para



cada una de estas metodologías hay algún dato relevante.

Existe evidencia cada vez mayor de que los factores etiológicos responsables de algunas formas de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el síndrome de Tourette (tics vocales y motores) y los tics crónicos múltiples (tics o motores o vocales pero no ambos), son los mismos. En lo que respecta a la información recopilada a través de los estudios en familias, la gran mayoría encuentra que existe una mayor frecuencia de familiares de pacientes con TOC, que los esperados para las tasas poblacionales y de igual modo aparece esta diferencia al compararlos contra grupos control. En este sentido, llama también la atención la concentración de la mayoría de los casos identificados de tics en las familias con historia familiar positiva para el TOC, lo que sustenta la idea de que ambos padecimientos pudieran formar parte de un mismo espectro diagnóstico. También los pacientes con antecedentes familiares de TOC presentaban una edad de inicio del padecimiento menor que aquellos sin antecedentes familiares. Este hecho es frecuente en las enfermedades genéticas, en las que los padecimientos presentan ya sea una mayor severidad o un inicio muy temprano.

En relación a la información concerniente al modo de herencia del TOC, por medio del análisis de segregación, ha sido muy escasa. Este tipo de análisis se ha llevado a cabo en familias seleccionadas a través de pacientes con Gill's de la Tourette, concluyendo que la teoría más viable es que este padecimiento, lo mismo que el TOC y los tics, formen parte de un mismo espectro de enfermedad y que se transmite de modo autosómico dominante con penetrancia reducida. En un estudio previo nuestro grupo confirmó este hallazgo, pero empleando pacientes TOC de inicio en la infancia como probandos, en una muestra de 24 familias. Fue el primer trabajo que demostró un modo de transmisión hereditaria del padecimiento tipo dominante (Nicolini et. al. 1991, 2009).

Probablemente uno de los genes candidatos más ampliamente estudiados, es el gen del transportador a la serotonina (que es el sitio de acción de muchos antidepresivos y antiobsesivos), que ha sido ampliamente estudiado por muchos grupos de investigación (Camarena y cols., 2001, Nicolini H, 2010), lo mismo que la función de este gene como predictor a los medicamentos que se usan para su tratamiento.

A diferencia de otros padecimientos, no se han hecho muchos estudios de tamizaje entero del genoma humano. Sólo ha habido un esfuerzo internacional de un análisis de este tipo llamado (GWAS) y que actualmente se encuentra en proceso de publicación, en donde se ha localizado un gen para el trastorno obsesivo compulsivo, y al parecer este gen corresponde a la vía del glutamato (Stewart y cols., en prensa). Seguramente este hallazgo abrirá nuevos caminos terapéuticos y diagnósticos para esta enfermedad.

## Manejo farmacológico del TOC

En el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), para poder entender el tratamiento farmacológico, es necesario revisar brevemente las teorías bioquímicas de la enfermedad. El TOC, como en prácticamente todas las alteraciones psiquiátricas, se han involucrado una gran cantidad de sistemas de neurotransmisión (los químicos cerebrales que intervienen en la comunicación entre las neuronas), sin embargo, la mayor parte de los resultados señala que en particular la serotonina y la dopamina, juegan un papel relevante en la fisiopatología y el tratamiento farmacológico de la enfermedad. A continuación describiremos las hipótesis serotoninérgica y dopaminérgica del trastorno.

### *La hipótesis serotoninérgica*

La participación de la serotonina en el trastorno, comenzó a evidenciarse cuando se observó que este padecimiento, considerado anteriormente intratable, respondía al tratamiento con el antidepresivo tricíclico, clorimipramina y otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (es decir que aumentan la cantidad de serotonina disponible en el cerebro), mientras que no se observaba respuesta al tratamiento con antidepresivos como la desimipramina, cuyo mecanismo de acción incluye primordialmente aumentar el neurotransmisor llamado noradrenalina.

Se ha postulado que en el TOC existe una alteración primaria de las células del lóbulo frontal a regiones más profundas del cerebro como el cíngulo, cuya función es adaptar el comportamiento a los cambios en las demandas externas y el estado emocional interno. La disfunción en estas proyecciones está asociada a la recurrencia de los pensamientos obsesivos, ya que los pacientes no son capaces de eliminar estas ideas y prestar atención a las demandas del medio ambiente.

Los niveles de serotonina en el sistema nervioso central (SNC) constituyen una pequeña fracción de la serotonina total del cuerpo. Dado que este neurotransmisor no cruza la barrera hematoencefálica, su síntesis se lleva a cabo a nivel local, liberándose desde vesículas de almacenamiento citoplasmáticas. Una vez liberada, la serotonina se inactiva por medio de su recaptura a través de una bomba sodio potasio y regresa a las vesículas de almacenamiento o es degradada por medio de la enzima mono-amino oxidasa (MAO) y convertida en ácido 5-hidroxi-indol acético (5-HIAA). La medición de este metabolito en líquido cefalorraquídeo (LCR) proporciona un índice de la producción de serotonina, reportándose como un probable marcador biológico de la enfermedad, ya que se ha sugerido que el incremento en el metabolismo de la serotonina podría ser parte de la fisiopatología de la enfermedad en algunas de sus etapas.

### *IMAGEN*

Los estudios de reto farmacológico consisten en la aplicación de fármacos para provocar la exacerbación de los síntomas en los pacientes. En el caso del TOC se han utilizado fármacos que actúan sobre los receptores serotoninérgicos, como la meta-clorfenilpiperazina (mCPP), agonista de los receptores 5HT1A, 5HT1B, 5HT1C y 5HT2 y el sumatriptan, agonista de los receptores 5HT1B, 5HT1D, 5HT7. La respuesta a estos fármacos se ha correlacionado con el incremento de los síntomas obsesivo-compulsivos en los pacientes con la enfermedad, lo que señala que estas moléculas participan en la enfermedad.

Como se ha mencionado, el tratamiento de primera elección para el TOC es la administración de antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS), es decir que el mecanismo de acción de estos fármacos comprende el bloqueo del transportador de serotonina (5HTT), lo cual hace que la serotonina se incremente para su uso por las células nerviosas (Neuronas).

El incremento en la liberación de serotonina, en particular en la corteza orbito-frontal, que se manifiesta después de un tratamiento prolongado con IRS, es consistente con la aparición de mejoría en los síntomas de los pacientes con TOC, sugiriendo que este fenómeno es parte del substrato neurobiológico del efecto terapéutico de los IRS y que para tener efecto los medicamentos toma unas semanas.

### *La hipótesis dopaminérgica*

Para entender la participación de la dopamina en la génesis del trastorno, es importante hablar de su papel en el reforzamiento positivo y negativo. Las bases anatómicas del reforzamiento se encuentran en las vías dopaminérgicas que ascienden a través del hipotálamo lateral (vía mesolímbica). En 1989 Pitman postuló que las compulsiones surgen como reforzadores negativos (debido al malestar que causa el tener que repetir un número específico de veces

ciertas conductas, o la urgencia de realizar rituales para disminuir la ansiedad (pensamientos obsesivos). En este sentido, Kapur resaltó el papel de la dopamina en la conversión de un estímulo neutro a un estímulo con significado, y postuló que, a través de esta función, la vía dopaminérgica mesolímbica está involucrada tanto en el placer como en la anticipación a un evento temido. En el caso del TOC, esto se reflejaría en la disminución de la urgencia por realizar actos compulsivos, frecuentemente referida por los pacientes al inicio del tratamiento.

Los datos provenientes de la investigación básica y clínica han ampliado la evidencia del papel de la dopamina como mediadora de las conductas compulsivas. Por lo tanto, el efecto total de la estimulación dopaminérgica consiste en facilitar la activación tálamo-cortical. Estas conexiones recíprocas entre la corteza y el estriado se han descrito como “el sustrato común para el movimiento y el pensamiento”.

Se piensa que dentro de la fisiopatología del TOC existe un sesgo neurológicamente mediado para la respuesta a estímulos “socioterritoriales” (relacionados con violencia, higiene, orden, sexo, etcétera), temas de la mayoría de los pensamientos obsesivos. En los pacientes con TOC existe un umbral bajo para los estímulos que se relacionan con estos temas. Esto puede deberse a un tono excesivo de la vía de dopamina, permitiendo a la preocupación por las obsesiones y la realización de las compulsiones, acaparar toda la atención del sujeto. A partir de la descripción de síntomas obsesivo compulsivos en pacientes con daño en los ganglios basales (región del cerebro muy inervada por neuronas dopaminérgicas), se ha podido elucubrar sobre la participación de la dopamina en el TOC. Esta asociación es más evidente en niños y adolescentes, y en algunos casos, como el del Síndrome de Gilles de la Tourette, los trastornos de tics motores y verbales están asociados con TOC (Cruz, 1997). Aunque el tratamiento de elección para el TOC es la administración de IRS, ensayos clínicos abiertos y doble ciego, han mostrado que la administración de antagonistas dopaminérgicos (como por ejemplo la risperidona) produce mejoría en pacientes que no responden o responden parcialmente a los IRS, y que la administración de agonistas dopaminérgicos (Bupropion, anfetamina y cocaína) intensifica los síntomas de los pacientes con TOC.

### *Integración de las hipótesis serotoninérgica y dopaminérgica*

Las evidencias mostradas anteriormente indican que la hipótesis bioquímica del TOC parece centrarse en un desbalance entre la serotonina y la dopamina en los circuitos córtico-estriatales. Se sabe que las neuronas serotoninérgicas regulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas, a través de su descarga regular y los patrones rítmicos de la médula espinal, responsables de la organización de actividades motoras repetitivas y alternadas. La participación de la serotonina como mediadora de las conductas provocadas por la dopamina, por ejemplo la hiperactividad inducida, puede revertirse con la administración de serotonina. La hipótesis de Shiloh, acerca de cómo se

al otro; sin embargo, es bien sabido que los pacientes responden mejor para algunos de estos medicamentos que para otros, por lo que frecuentemente es necesario hacer varios intentos antes de encontrar el esquema ideal. Aunado a la adición de medicamentos que actúan en la dopamina, como risperidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina; en el GABA, como clonazepam, alprazolam, y en canales iónicos como carbamazepina, litio, topiramato y lamotrigina, entre otros. Finalmente, es importante señalar que la mayoría de las investigaciones en el tratamiento del TOC son a varios meses y prácticamente no hay estudios de varios años. Este vacío es muy importante, ya que es un padecimiento crónico que, dada su duración, los esquemas de tratamiento pueden ir variando a lo largo del tiempo.

### **Tratamiento con terapia conductual en el TOC**

A principios de 1960 no existían tratamientos psicológicos o farmacológicos efectivos para el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). La aplicación de técnicas conductuales como desensibilización sistemática o técnicas de relajación en pacientes con TOC, producían beneficios modestos. Y fue hasta 1966 cuando el psicólogo británico Victor Meyer describió por primera vez el tratamiento conductual para el TOC llamado Exposición con Prevención de Respuesta (EPR), siendo desde entonces la técnica cognitivo-conductual considerada más efectiva para el tratamiento del TOC.

La base teórica de la EPR está basada en la teoría de dos fases, del miedo y la evitación, de O.H. Mowrer's: en la primera fase existe un condicionamiento clásico de los miedos obsesivos, en el cual objetos neutrales (cuchillos, tijeras) adquieren la habilidad de producir malestar, debido a que se asocian con una experiencia aversiva (pensamiento súbito de lastimar a su hijo) o imágenes (el demonio) que se asocian a miedo/ansiedad, a través de su relación con un estímulo de aversión que produce malestar. En la segunda fase, o de mantenimiento, se presenta un reforzamiento negativo de las conductas que reducen la ansiedad provocada por los miedos obsesivos.

La Exposición con Prevención de Respuesta (EPR) es la principal técnica para el tratamiento del TOC. Estudios clínicos han demostrado que los pacientes que terminan un tratamiento conductual de manera adecuada, presentan una reducción del 50-80% de los síntomas TOC. Asimismo, las personas con TOC que recibieron tratamiento farmacológico, combinado con terapia conductual, tienen un mejor pronóstico, pues presentan un menor índice de recaídas a largo plazo, cuando se llega a disminuir o suspender el tratamiento farmacológico. El objetivo de la exposición es reducir la ansiedad y el malestar que se asocian a las obsesiones mediante un proceso llamado habituación. La habituación es un proceso natural mediante el cual el sistema nervioso "se acostumbra a" o "se aburre" a los estímulos temidos a través del contacto repetido y prolongado. Esto se realiza

produce el desbalance de estos dos neurotransmisores en el TOC, dice que bajo circunstancias normales, la serotonina estimula a ciertas neuronas dopaminérgicas, con la consecuente inhibición de la liberación de dopamina al espacio sináptico. El estado hiposerotoninérgico asociado al TOC disminuye esta inhibición, incrementando la concentración de dopamina. Este aumento de la transmisión dopaminérgica desde los ganglios basales a la corteza frontal, produce una hiperactivación de la vía orbitofrontal-subcortical. Los IRS restauran el desbalance entre las vías, disminuyendo la actividad en el circuito córtico-estriatal. En el TOC esta inhibición serotoninérgica no está presente, y la transmisión dopaminérgica resultante en los ganglios basales provoca un incremento en las ideas obsesivas y en las conductas compulsivas. La administración de IRS aumenta el efecto serotoninérgico sobre neuronas dopaminérgicas. También es importante señalar que se han realizado varios modelos animales mediante manipulaciones bioquímicas y que semejan conductas compulsivas al manipular tanto la vía serotoninérgica como la dopaminérgica (Fernández-Guasti y cols., 2003, Ulloa y cols., 2004).

La investigación básica y clínica ha demostrado que en la bioquímica del TOC, otros sistemas de neurotransmisión y neuromodulación intervienen en la patogenia de la enfermedad, ya sea indirectamente, ejerciendo un efecto modulador en serotonina y dopamina, o directamente actuando sobre el circuito córtico-estriatal. Algunos de los neuromoduladores estudiados, son: Glutamato, que tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de serotonina y se ha correlacionado el aumento en la función glutamatérgica con la severidad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento.

### *Oxitocina*

Se han reportado concentraciones elevadas de este péptido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con TOC, aunque otros estudios no han mostrado diferencias significativas entre los pacientes y sujetos sanos. Sin embargo, un hallazgo interesante es que este péptido al parecer tiene un efecto en mamíferos en las conductas de “anidamiento”, es decir de preparar a las madres a la venida de sus crías. Esta preparación se deja ver mediante un aumento en las conductas de limpieza, ordenamiento y acumulo de objetos útiles. Con base en estas semejanzas y el hecho de que en algunas mujeres el TOC aparece con el embarazo, se ha pensado que esta substancia puede ser una importante fuente de nuevos tratamientos para el TOC. Finalmente, como consecuencia de toda esta información se han probado diversos fármacos que tienen ya la suficiente experiencia clínica para ser una alternativa en el TOC. Estos medicamentos, son: clorimipramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y aunque pocos estudios, pero convincentes, para el escitalopram. Sin embargo, cabe hacer mención que para el tratamiento en niños sólo se ha demostrado utilidad con la clorimipramina sertralina, fluvoxamina y fluoxetina. No se han hecho suficientes investigaciones para poder decir que uno es superior



empleando una exposición de larga duración frente al estímulo temido, que evocan los rituales o compulsiones. Por ejemplo, a una persona que tiene obsesiones de contaminación se le puede indicar que toque objetos, personas o lugares “contaminados”, sin reducir la ansiedad que esto le ocasione a través de compulsiones, como sería el lavado de manos o conductas de evitación. Si la persona practica de manera constante este tipo de exposición, se dará cuenta de que no se presentan las temidas consecuencias y que de manera gradual disminuye la ansiedad que le ocasiona el estar en contacto con el estímulo temido. Esto es lo que llamamos el proceso de habituación. El objetivo de la prevención de respuesta es disminuir la frecuencia, la duración de las compulsiones y aumentar la resistencia a la generación de las mismas. Es decir, se le indica a la persona que en una fase inicial trate de retrasar el inicio de las compulsiones y la duración de las mismas, y posteriormente de manera gradual tolere el malestar que le genera la exposición a un estímulo temido, resistiéndose totalmente a la realización de las compulsiones.

### *Exposición a estímulos*

1. Se deberá realizar una lista de objetos o situaciones temidas que incrementen las obsesiones y la necesidad de realizar las compulsiones: lugares o fotos evitados, objetos que se ha resistido a tocar, palabras o números que se evitan escribir, decir, escuchar o ver, actividades que por las obsesiones se consideren inapropiadas o malas, etcétera.
2. Posteriormente se realizará la jerarquía de temores ordenados según el nivel de ansiedad que le genera cada estímulo temido, utilizando la escala de Unidades Subjetivas de Malestar (USM), que va de cero a cien puntos, donde 0 equivale a una ausencia absoluta de ansiedad; 50 ansiedad media, y 100 equivale a la situación que más ansiedad genera.
3. Se desarrollará e implementará el plan de exposiciones, empezando con los estímulos que generen un grado moderado de ansiedad, permitiendo que aumente la ansiedad y se permanezca en la exposición hasta que las USM empiecen a disminuir sin realizar las compulsiones u otras respuestas que disminuyan o neutralicen el malestar causado por la exposición.
4. Repetir las exposiciones hasta que las USM de esa exposición bajen a 20 o menos y posteriormente se pasará al siguiente estímulo temido de la lista.

Se recomienda que la terapia conductual se inicie con sesiones semanales y la realización de tareas entre las sesiones. De trece a veinte sesiones se considera un número apropiado para un paciente típico. En casos que se requiera un tratamiento más rápido o casos más severos, un tratamiento intensivo de TOC puede ser ofrecido con sesiones diarias en tres semanas aproximadamente.



## Conclusiones

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es una de las enfermedades más emblemáticas de la psiquiatría contemporánea. Es fácilmente reconocible por sus síntomas tan gráficos. Por otro lado, la gran frecuencia, aunada a la enorme discapacidad con que se presenta, hace que sea un importante problema de salud mental pública. Por otro lado, se inició en buena medida el estudio de esta enfermedad mediante técnicas de neuro-imagen dinámica del cerebro, que permiten observar en tiempo real los mecanismos neurobiológicos de procesos de la patología mental, como tener una idea compulsiva. También se han hecho importantes esfuerzos para conocer sus bases genéticas y hay interesantes hallazgos de varios genes candidatos en la vía de serotonina y glutamato. También se han diseñado novedosas técnicas de intervención en el cerebro, como la estimulación mediante electrodos profundos, en la que México ha sido pionero. Han demostrado beneficios para el TOC. Finalmente, los tratamientos, como en muchas enfermedades de la mente, son una mezcla de la farmacología médica clásica y las técnicas tal vez más de origen, más artesanales y humanísticas, que han evolucionado para constituir tratamientos psicoterapéuticos bien estructurados, que se someten a la evaluación de su eficacia mediante el método científico. Afortunadamente en el TOC la terapia conductual ha mostrado ser eficaz.

## Bibliografía

Black J. Obsessive Compulsive Disorder: A Clinical Update. *Mayo Clin Proc*,67:266-275,1992.

Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernández S, De la Fuente JR, Nicolini H. Association Study of the Serotonin transporter gene polymorphism in Obsessive-Compulsive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacology* 2001; 4: 269-272.

Caraveo A.J., Colmenares B. E. Saldívar H. G. Morbilidad psiquiátrica en la Ciudad de México: prevalencia y comorbilidad en la vida. *Salud Mental*. 1999.

Caraveo-Anduaga J, Nicolini-Sanchez Humberto, Villa-Romero A, Wagner F. Psicopatología en familiares de tres generaciones: Un estudio epidemiológico en la ciudad de México. *Salud Pública de México* 2005; 47;1: 20-26.

Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19892944

Fernández-Guasti A., Ulloa R.E., Nicolini H., Age differences in the sensitivity to clomipramine in an animal model of OCD. *Psychopharmacology* 2003, 166(3); 135-201.

Hollander E, Kwon J, Stein D, Broatch J, Rowland C, Himelein C. Obsessive-Compulsive and Spectrum Disorders: Overview and Quality of Life Issues. *J Clin Psychiatry* 57:3-6,1996.

Hollander E. En el libro "Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders" Refining the research agenda for DSM-V. Editors: Hollander E, Zohar J, Sirovatka P, Regier D. Published by American Psychiatric Association Press. Arlington Virginia US. 2011. ISBN978-0-89042-659-3.

Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, Trejo D, Criales JL. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6 Suppl):203-9.

Karno M, Golding J: Obsessive compulsive disorder, in Robins L, Regier D (eds): Psychiatric disorders in America. Epidemiologic Catchment Area Study. New York, NY, Free Press, 1991.

Lanzagorta N, Alexánderson-Rosas E, Regalado J, Gómez-Caudillo L, Sosa A, Camarena B, Aguilar A, Ricalde A, Apiquián R, Nicolini H. Personality dimensions in non smoking behavior: tci and 5-htt genotype analyses. (Anuario de Investigación en adicciones). *An Invest Adicc* 2006; 7: 10-22.

Medina-Mora ME, Borges G, Lara M, Benjet C, Blanco J, Fleiss C, Villatoro J, Rojas E, Zanbrano J, Casanova M, Aguilar-Gaxiola S. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios; Resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26(4); 1-16.

Medina-Mora E, Carreño S, De la Fuente JR. Experience with the alcohol use disorders identification test (AUDIT) in Mexico. *Recent Dev Alcohol*. 1998;14:383-96.

Nicolini H., Weissbacker K., Baxter L., Hanna G., Spence MA. Segregation Analysis of obsessive compulsive and associated disorders; preliminary results. *Ursus Medicus Journal*, 1991 (1); 25-28.

Nicolini H, Kennedy J, Lanzagorta N, Nedstadt G, Arnold P. Overview of Genetics and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychiat Res*. 2009; 170(1): 7-14.

Nicolini H, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy J. Chapt. VI. Overview of Genetics and Obsessive Compulsive Disorder. En el libro "Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders" Refining the research agenda for DSM-V. Editors: Hollander E, Zohar J, Sirovatka P, Regier D. Published by American Psychiatric Association Press. Arlington Virginia US. 2011. ISBN978-0-89042-659-3. pp. 141-159.

Nicolini H, Mejía JM, Merino J, Sánchez-De Carmona M. Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. *Salud Mental*, 1992; 15(4): 1-11.

Nicolini H, Orozco B, Sánchez de Carmona Manuel, Francisco Páez, Loreido G, De La Fuente JR. Estudio de Traducción y Confiabilidad de la escala Yale-Brown en Español para trastorno obsesivo-compulsivo. *Salud Mental* 1996; 19 (suppl 3)13-16.

Nicolini H. Commentary: Serotonin transporter gene and obsessive compulsive disorder. *Indian Medical Journal*. 2010; 132(6):663-6.

Orozco B, De la Fuente JR, Nicolini H. Tratamiento del Trastorno Obsesivo-compulsivo, Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría en 73 pacientes. *Salud Mental* 1995; 18(1): 1-13.

Rosario-Campos, M. C., Miguel, E. C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., Katsoyich, L., Scahill, L., King, R. A., Woody, S. R., Tolin, D., Hollander, E., Kano, Y., & Leckman, J. F., 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11(5), 495-504.

Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480-4. Epub 2008 Nov 30. PMID: 19043404

Ulloa RE, Nicolini H, Fernandez-Guasti A. Age differences in an animal model of obsessive-compulsive disorder: participation of dopamine; Dopamine in an animal model of OCD. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004 Aug;78(4):661-6.

Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1109-13. Epub 2008 Sep 21. PMID: 18806780

WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000; 78(4):413-426.

Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry*. 2010 Jul;15(7):712-26. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19668249.

<http://www.healthinfo21.com/2010/10/3-geniuses-that-had-obsessive.html>

[http://es.wikipedia.org/wiki/Trastorno\\_obsesivo-compulsivo](http://es.wikipedia.org/wiki/Trastorno_obsesivo-compulsivo).

<http://megafarundula.blogspot.com/2007/12/hollywood-reporter-enfermedades-de.html>.