

Avances en neuroimagen en el trastorno obsesivo-compulsivo

LÓPEZ-IBOR ALCOCER, M. I.*; ORTIZ ALONSO, T.*; ENCINAS MEJÍAS, M.**; FERNÁNDEZ, A.*; MAESTÚ, E.
y LÓPEZ-IBOR ALIÑO, J. J.***

* Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. ** Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario San Carlos. Madrid. *** Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario San Carlos. Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Universidad Complutense. Madrid.

Obsessive-compulsive disorder, new developments with neuroimaging techniques

Resumen

La investigación con técnicas de neuroimagen sugiere que en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) existe una disfunción que afectaría al circuito corteza prefrontal-ganglios de la base y tálamo más que a una única región cerebral. Los primeros estudios con tomografía y resonancia magnética demuestran cambios morfológicos en los ganglios de la base. En la actualidad y con el desarrollo de técnicas más sofisticadas se están comprobando estas alteraciones, en especial las relacionadas con el núcleo caudado.

La hipótesis serotoninérgica sigue siendo necesaria pero no suficiente para explicar la patogénesis del TOC. La evidencia sigue centrándose en los ganglios de la base y su relación con el 5-HT/dopamina. Dado que los ganglios de la base reciben una rica inervación de neuronas 5-HT y dopaminérgicas, se ha postulado que el TOC se produciría por una disfunción del circuito orbitofrontal y ganglios de la base.

La combinación de pruebas cognitivas y técnicas de neuroimagen permite un mejor estudio de la función cerebral de los pacientes y de los controles cuando son sometidos a estimulación. Además con estas técnicas se puede comprobar la respuesta al tratamiento con independencia de si es de tipo farmacológico o utilizando técnicas cognitivo-conductuales.

Pero sin embargo no tenemos datos suficientes para entender los mecanismos anatómicos, fisiológicos y químicos que intervienen en el TOC.

Palabras clave: Trastorno obsesivo-compulsivo. Ganglios de la base. Corteza orbitofrontal. Neuroimagen funcional. PET. SPECT. RMN. Potenciales evocados.

Summary

Brain-imaging research provides evidence to suggest that the underlying disfunction in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is likely to be in the prefrontal cortex-basal ganglia thalamic circuit rather than in any one single brain region. Early computerized tomography and magnetic resonance imaging studies have shown morphological changes in the basal ganglia. Now more sophisticated techniques are enhancing the information available, specially with regard to the caudate nucleus.

The serotonergic hypothesis remains a necessary but not sufficient explanation for the pathogenesis of OCD. Most evidence remains focussed on the basal ganglia and on a 5-HT/dopamine inter-relationship. Given the basal ganglia receive such rich innervation from both 5-Th and dopamine neurones, it has been postulated that OCD is subserved by a neuronal dysfunction in the basal ganglia and orbitofrontal cortex circuit.

Combining behavioural challenge with brain imaging may be a better approach to capturing brain function while patients with OCD and control subjects are actually observed. Using this techniques has made it possible to identified changes in response to treatment, whether the treatment is pharmacological or behavioural.

However, there are not data enough that allow us to understand the anatomical, physiological and chemical mechanisms implicated in OCD.

Key words: Obsessive-compulsive disorder. Basal ganglia. Orbitofrontal cortex. Functional Neuroimaging. PET. SPECT. MR. Event related potentials.

La combinación de los métodos clásicos neuropsicológicos con los avances en la investigación de la psicología cognitiva y técnicas son los mejores métodos de estudio de la estructura y función cerebral en sujetos vivos. La evaluación neuropsicológica juega un importante papel en la comprensión del normal funcionamiento de los diferentes sistemas cerebrales, así como también en el estudio de las alteraciones cognitivas y de comportamiento

de un amplio rango de enfermedades neuropsiquiátricas. Las técnicas modernas de imagen estructural y funcional permiten comprobar diferentes hipótesis postuladas sobre los circuitos cerebrales que median en funciones cognitivas, emocionales y sensoriales específicas. La combinación de técnicas neuropsicológicas y de imagen cerebral permite el estudio de diferentes vías corticoes-triales implicadas en la patogénesis del TOC.

A finales del siglo pasado y comienzos de éste la psiquiatría y la neurología eran ciencias afines, las descripciones de las obsesiones y de las compulsiones incluían aspectos neurológicos. Aunque Janet (1) en 1903 describe las obsesiones y las compulsiones como trastornos psicológicos (*Les Obsessions et la Psychasthénie*) reconoce, sin embargo, que la naturaleza de esta explicación es parcial «en nuestra ignorancia del funcionamiento del sistema nervioso central las teorías patogénicas no pueden ir más allá de la descripción de los diferentes síntomas (...). Los estudios psicológicos, que analizan el problema y lo reducen a sus componentes esenciales son el camino que permitirá las explicaciones anatómicas todavía imposibles».

En 1938 Schilder (2) comentó que las obsesiones y las compulsiones aparecían en los estados postencefalíticos y se mostró interesado en el estudio de las conexiones entre el fenómeno mental y las alteraciones motoras que presentaban estos pacientes: «si uno revisa casos de neurosis obsesiva encuentra síntomas que son idénticos a los de la encefalitis crónica». Se refería a síntomas como la cara de máscara, rigidez de los músculos flexores de los brazos, temblores, dificultad en los movimientos oculares convergentes. También describió alteraciones en el habla y trastornos del control de impulsos. No presentó datos sistemáticos pero estimaba que las alteraciones orgánicas estaban presentes en la tercera parte de los casos de neurosis obsesiva y en otro tercio de los casos los síntomas sugerían esa posible alteración.

En 1940 Bricker (3) describe las dificultades para hacer una diferenciación fenomenológica de las obsesiones y compulsiones que aparecen en algunas enfermedades como la epilepsia, tumor cerebral o parkinson postencefalítico. Para este autor las obsesiones y las compulsiones deben considerarse dentro de un espectro continuo en el que «la repetición y el mantenimiento de la acción varía según domine el cuadro intelectual o motor». Así por ejemplo, es difícil distinguir entre la perseveración y el pensamiento obsesivo, todo lo cual hace suponer un origen fisiológico común.

Hasta hace 10 años la información sobre alteraciones neurológicas demostrables en pacientes que padecen un TOC se basaban en descripciones de casos aislados y observaciones anecdóticas. Sin embargo, en la actualidad el trastorno obsesivo-compulsivo es uno de los trastornos psiquiátricos más estudiados con las técnicas de imagen funcional como la SPECT y la PET, quizá porque tanto las compulsiones como las obsesiones aparecen en enfermedades clásicamente consideradas como orgánicas tales como el corea de Sydenham, la enfermedad de Huntington o Gilles de la Tourette, o quizá porque los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo son relativamente más cooperativos y más capaces de tolerar los largos procesos de escaneo que, por ejemplo, los pacientes psicóticos.

En la actualidad el TOC es considerado como un trastorno en el que existen una serie de síntomas neuropsiquiátricos que afectan a muchas funciones: pensamiento, sensación, percepción, lenguaje, sentimientos, me-

moria, juicio y psicomotricidad. Además de las diferentes obsesiones y compulsiones los pacientes tienen alteraciones sensoriales, dudas, ideas sobrevaloradas, alteraciones del habla, emocionales, alteraciones en la memoria inmediata y signos neurológicos menores, lo que hace suponer que en la patofisiología del TOC intervendrán las áreas cerebrales implicadas en estas disfunciones. Así por ejemplo, las alteraciones emocionales y del afecto se deberán a alteraciones en la actividad del cíngulo. Se han identificado muchas áreas cerebrales tales como el área prefrontal, orbitofrontal, áreas frontoestriatales y vías dorsolímbicas. Las estructuras subcorticales incluyendo los ganglios basales (incluso el globus pallidus), el núcleo caudado y tálamo también están afectados en el TOC. Es posible que todo esto sea debido a una disregulación de varios sistemas de neurotransmisión.

Inicialmente la PET y la SPECT se utilizaron para examinar el metabolismo en distintas regiones cerebrales en estado de reposo, casi todos los estudios muestran un aumento de la actividad en la zona orbitofrontal, cíngulo anterior o en el neocórtex en comparación con grupo control. En algunos estudios los pacientes fueron estudiados antes y después del tratamiento y en aquellos que mejoran se observa una disminución del metabolismo en la corteza inferior prefrontal, el cíngulo y la región estriatal, con independencia de que el tratamiento haya sido farmacológico o psicológico.

El origen fronto-estriado del TOC determina las diversas líneas de investigación existentes sobre el mismo. A primera vista la naturaleza repetitiva de muchos de sus síntomas puede parecer esencialmente perseverativa y por lo tanto, característica de un trastorno del lóbulo frontal. De hecho esta fue la primera interpretación del TOC basada siempre en datos clínicos y neuropsicológicos (5, 6) que asocian la disfunción del lóbulo frontal con conductas adaptativas inadecuadas y estereotipadas ante los cambios que se producen en el medio.

Behar et al (7) demuestran la existencia de problemas dentro del grupo de pacientes con TOC exclusivamente en aquellos test relacionados con la función del lóbulo frontal. Malloy (8) certifica estos resultados encontrando diferencias significativas entre sujetos sanos y TOC en el test de tarjetas de Wisconsin. Finalmente Head et al (9) destacan la presencia de alteraciones en aquellas pruebas donde se requiere un cambio adaptativo en las estrategias de resolución, típico también de las alteraciones frontales.

Sin embargo, otros estudios hacen hincapié en el componente estriado del TOC. Esta línea de estudio se sustenta sobre modelos animales acerca de la función de los ganglios basales. Un modelo neuroetológico que relaciona las lesiones del globus pallidus con la interferencia de conductas altamente estereotipadas y patrones motores específicos para cada especie (10). Los síntomas del TOC serían interpretados como una liberación de conductas programadas genéticamente (de carácter ritual), que habitualmente se encuentran bajo control. Otros estudios animales (11) asocian lesiones del núcleo caudado con una hiperrespuesta ante ciertos estímulos sensoria-

les, de tal manera que las respuestas se mantienen a pesar de la ausencia de feedback ambiental adecuado.

En la investigación con seres humanos hay varios modelos que destacan en el TOC la posibilidad de que los síntomas representen programas conductuales que son generados de forma repetitiva e inadecuada por circuitos disfuncionales (12). Para Baxter et al (13) el sistema límbico-estriado o ventral-estriado está implicado en la ejecución controlada de patrones conductuales fijos. Cuando este control se pierde aparecen una serie de fenómenos que pueden resumirse en la repetición, una y otra vez sin inhibición, de estas conductas aprendidas. Los trastornos obsesivos puros, sin compulsiones, estarían asociados con la reducción de un umbral crítico de activación situado en la región ventromedial de la cabeza del caudado. La disfunción del sistema frontobasal que aparece en TOC convierte al paciente en incapaz de desatender los estímulos irrelevantes, lo que determinaría la aparición de patrones de respuesta inapropiados o compulsiones.

Entre los principales trabajos de investigación destacan los estudios de Denckla (14), que estudia 54 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 20 años a los que se les realizó un examen neurológico completo. En ellos el 81% (44 sujetos) tenían alguna alteración neurológica, sobre todo signos neurológicos menores que afectan al equilibrio y a la repetición de movimientos. Hollander (15) estudia alteraciones motoras tales como la coordinación de movimientos de manos, dedos, caminar de puntillas o talones y la presencia de movimientos anormales como corea, temblor, distonías y la función visuoespacial (test mano-cara y del dibujo) en un grupo de 41 pacientes diagnosticados de TOC y los compara con un grupo control de 20 sujetos sanos. Observó que los pacientes presentan alteraciones motoras, de coordinación y de funciones visuoespaciales que eran estadísticamente significativas, lo que demuestra que en el TOC existe una afectación de diferentes áreas cerebrales identificadas en los estudios neuropsicológicos y de imagen cerebral. Thomsen y Jensen (16) encuentran que hasta un 20% de los pacientes que sufren un TOC tienen signos y síntomas de naturaleza orgánica (signos neurológicos menores, alteraciones específicas del desarrollo, como déficit de atención y un EEG anormal).

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MÁS SIGNIFICATIVOS PUBLICADOS EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

Resonancia magnética

Algunos estudios apoyan la teoría de que la implicación de una alteración de los ganglios basales en la aparición de las compulsiones y alteraciones cognitivas que determinan las obsesiones:

- Rothfeld et al (17) presentan un caso con TOC y distonía que tiene un aumento del tamaño del putamen

(con RMN), demostrando la evidencia de una asociación entre alteraciones motoras y TOC.

- Robinson et al (18) estudian un grupo de 26 pacientes diagnosticados de TOC y los compara con un grupo control. Los pacientes tienen un volumen reducido del núcleo caudado.

- Max et al (19) presentan un caso de un paciente que desarrolla un TOC tras una lesión fronto-temporal.

Hasta en un 80% de los casos de TOC aparecen en la infancia y adolescencia, por lo que las investigaciones de este grupo son esenciales.

- Rosenberg et al (20) estudian un grupo de 19 niños diagnosticados de TOC y no medicados y los compara con un grupo control de sujetos sanos. Sus resultados aportan datos que indican la existencia de una correlación negativa entre el volumen del estriado y la severidad de las obsesiones, pero no con la severidad de las compulsiones. El hecho de que estas observaciones se realizaran en un grupo de niños y adolescentes (edad entre 7-18 años) no medicados, sugiere una alteración del neurodesarrollo en el TOC (pérdida neuronal).

- Estos mismos autores (21) estudian el volumen del núcleo caudado en un grupo de pacientes jóvenes diagnosticados de TOC, y al comparar los resultados con un grupo control sugieren que las alteraciones morfológicas del núcleo caudado podrían reflejar una alteración en la maduración cortical, frontal y temporal.

- En un estudio reciente Irle et al (22) investigan la evolución de 16 pacientes sometidos en los años 70 a una leucotomía frontal ventromedial como tratamiento de un TOC severo. Estos pacientes fueron evaluados 20 años después y fueron comparados con siete sujetos con TOC severo de al menos 10 años de evolución no leucotomizados. La RM permite clasificar a los sujetos leucotomizados en tres grupos según la localización de sus lesiones: 1) aquellos con lesiones frontales ventromediales, 2) lesiones frontales ventromediales y del estriado ventral, 3) lesiones extensas dorsales además de las frontales ventromediales. Las funciones intelectuales de los tres grupos están más o menos conservadas, a excepción de un grupo con lesiones dorsolaterales que presenta un deterioro en su CI. Todos los grupos obtienen malos resultados en el WCST, pero no aparecen estos resultados en los sujetos no leucotomizados. La sintomatología obsesiva mejora tras la cirugía y esa mejoría se mantiene dos décadas. Pero un hallazgo preocupante es que el 50% de los pacientes leucotomizados desarrolló una dependencia severa al alcohol tras la cirugía. En estudios animales existe evidencia de que el estriado ventral puede estar implicado en la conducta adictiva, y este estudio aporta evidencia de que lo mismo puede suceder en humanos.

SPECT

- En 1994 Edmoston et al (23) estudiaron la captación de TC-hexametazina SPECT, con lo que se mide el flujo sanguíneo cerebral en un grupo de pacientes diagnosticados de TOC, y los compara con un grupo de pa-

cientes depresivos y un grupo de sujetos sanos. El hecho de utilizar dos grupos control añade especificidad a los resultados obtenidos en el TOC, existe una disminución de la actividad del putamen y el núcleo caudado. Es interesante señalar que la actividad cerebral de estas zonas se correlaciona positivamente con síntomas de ansiedad que presentaban estos pacientes. Los resultados, por lo tanto, sugieren una mayor implicación de los ganglios basales en el TOC (comparado con la depresión).

- Moriarty et al (24) demuestran la existencia de una hipoperfusión frontal en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette. Estos resultados se diferencian de los obtenidos en otros estudios que sugieren una hiperperfusión frontal en el TOC y los trastornos de ansiedad. Aunque todavía es prematuro afirmarlo estos resultados podrían considerarse como marcadores cerebrales que permitirían diferenciar la ansiedad de la impulsividad y alteraciones motoras.

- Simpson et al (25) estudian un paciente que desarrolla un TOC tras un infarto parietal inferior derecho. La SPECT revela una disminución de la perfusión cerebral en los ganglios de la base derechos y el lóbulo temporal medial derecho, y un aumento de la perfusión en la corteza orbitofrontal derecha al compararla con la izquierda. Estos resultados sugieren que una lesión localizada en estas áreas cerebrales puede determinar la sintomatología obsesiva. Este paciente mejoró con un tratamiento mixto de clomipramina y psicoterapia conductual.

- Molina, Monz et al (26) realizan un exhaustivo análisis cualitativo y semicuantitativo de un SPECT realizado en un paciente diagnosticado de TOC, antes, durante y después de tratamiento con clomipramina. Existe una hiperactividad frontal, cingular y de los ganglios de la base antes y después del tratamiento, mientras que no aparece durante la terapia con clomipramina, lo que sugiere que las imágenes de la SPECT cerebral se correlacionan con las observaciones clínicas y la eficacia del tratamiento.

- Lucey et al (27) utilizan la SPECT para comparar pacientes con TOC, con trastorno de pánico y agorafobia y un grupo de sujetos sanos. El análisis de los datos revela que la ansiedad se correlaciona positivamente con todas las medidas cerebrales, mientras que la depresión se correlaciona negativamente con el tamaño de núcleo caudado. Estos datos sugieren la existencia de mecanismos neurales diferentes según la sintomatología independientemente del diagnóstico clínico. Estos autores opinan que las diferencias en el flujo sanguíneo cerebral que aparecen en el trastorno de ansiedad se relacionan con los pensamientos intrusivos y repetitivos que también están presentes en el TOC y en trastorno de estrés postraumático.

- Estos mismos autores (28) analizan los resultados del WCST en un grupo de pacientes con TOC y estudian la relación entre los errores en el WCST y el flujo sanguíneo cerebral medido con SPECT. Los pacientes con TOC cometen más errores de perseveración que los el grupo control, y los resultados en el WCST se correlacionan

con la gravedad de la sintomatología obsesiva pero no con las compulsiones. Existe una asociación positiva entre los errores cometidos y el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal izquierda inferior y el núcleo caudado izquierdo, ambas estructuras implicadas en la disfunción del circuito frontal-subcortical.

- Nosotros estudiamos (29) los mecanismos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo y su relación con la comorbilidad en una muestra de 28 pacientes diagnosticados de TOC y los comparamos con un grupo control de sujetos sanos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre enfermos y el grupo control en casi ningún área de interés que seleccionamos, pero al separar la muestra según la comorbilidad, los enfermos que padecían sintomatología depresiva asociada tenían captaciones reducidas en los ganglios de la base, lóbulos parietales, región supraorbitaria, cíngulo y en el hipocampo. Aquellos pacientes que presentaban tics presentaban tasas de hipermetabolismo en el hipocampo, ganglios de la base y corteza orbitofrontal. En el estudio neuroendocrino que se les realizó, los pacientes presentaban una respuesta aplanada en el test de clomipramina, datos que difieren con los encontrados por López-Ibor, Viñas y Saiz en 1991 (30) que encuentran una respuesta aumentada de Prl tras ser estimulado con CMI, lo que les hizo suponer que los pacientes con TOC presentan una hipersensibilidad al estímulo serotoninérgico y, por tanto, responderían más a agentes que presentan esta acción. Ese mismo año Zohar (31) observa que el tratamiento crónico con CMI y fluoxetina se asocia con una disminución de la respuesta serotoninérgica y que por lo tanto la inducción de una hiposensibilidad de estos receptores podría ser responsable del efecto antiobsesivo de estos agentes. Nuestros datos, que deberían interpretarse de forma prudente, demuestran que incrementos en la concentración de ACTH basal y tras estímulo con CMI y de cortisol tras ser estimulado se correlacionan con aumentos de la captación en áreas muy concretas y vecinas entre sí, la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal y el cíngulo. Cabría interpretar que el estado de estrés asociado a la sintomatología obsesiva es paralelo a la hiperfunción de las áreas corticales mencionadas, lo que supondría un aumento de la actividad exploratoria de la corteza orbitofrontal y prefrontal o la posible existencia de un circuito reverberante en el TOC, con una función alterada en los receptores de serotonina, siendo las estructuras implicadas los ganglios de la base, área orbitofrontal y el cíngulo.

- Este mismo año Crespo Facorro et al (32) estudian el flujo sanguíneo cerebral en una muestra de pacientes diagnosticados de TOC y con un trastorno crónico de tics. Los pacientes que no presentan tics muestran una disminución relativa en el flujo sanguíneo en la corteza orbitofrontal derecha comparados con grupo control. No se encontraron diferencias en el flujo entre los pacientes de TOC, tuvieran o no tics. Estos resultados demuestran nuevamente que la corteza orbitofrontal juega un papel determinante en la patofisiología del TOC.

PET

Numerosos estudios de PET sugieren que el TOC estaría asociado con un hipermetabolismo de los ganglios de la base y siguen apareciendo resultados contradictorios respecto a la actividad de la corteza frontal y el cíngulo, ya que hay datos que sugieren un hipermetabolismo y otros un hipometabolismo de esas áreas.

- Perani et al (33) estudian los efectos de un tratamiento serotoninérgico en el metabolismo cerebral utilizando PET. Estudian el metabolismo de la glucosa en 11 pacientes no medicados y los comparan con 15 sujetos sanos, los pacientes con TOC presentan captaciones aumentadas en la corteza cingular, tálamo, complejo pálido-putamen comparado con el grupo control. Posteriormente los pacientes fueron tratados con medicación serotoninérgica, mejorando notablemente su sintomatología. Por lo tanto el tratamiento con ISRS ejercería su efecto por un mecanismo neuromodulador de la corteza cingular.

- En 1997 Rauch et al (34) diseñan un estudio para determinar las alteraciones neuroanatómicas de tres trastornos que presentan síntomas de ansiedad: TOC, trastorno de estrés postraumático y fobia simple. Durante la provocación de síntomas de ansiedad en estos pacientes se produce una activación significativa de la corteza frontal inferior derecha, corteza insular bilateral y el núcleo lenticular, y esto no aparece en el grupo control. Encontraron una correlación positiva entre los síntomas de ansiedad y la actividad cerebral del hemisferio izquierdo.

- Estos mismos autores (35) estudian con PET la realización de una tarea de aprendizaje implícito en una muestra de nueve mujeres diagnosticadas de TOC y lo comparan con un grupo control. En los individuos sanos se produce una activación significativa del estriado inferior, lo que es concordante con los resultados de estudios previos que asocian esta área con el aprendizaje implícito. Sin embargo, en la muestra de pacientes con TOC no se produce activación de estas áreas, existiendo por lo tanto una disfunción corticoestriatal en este trastorno, pero se produce una activación de regiones hipocámpicas y parahipocámpicas. Los autores opinan que en el TOC existe una disfunción corticoestriatal y para compensar este déficit se produce una activación de otras áreas cerebrales.

- Rauch et al (36) realizan un completo estudio para investigar los correlatos neuronales de tres dimensiones sintomáticas descritas en el TOC mediante análisis factorial. Estas tres dimensiones son: factor 1, rituales de comprobación y obsesiones religiosas, agresivas y sexuales; factor 2, síntomas de simetría y orden; factor 3, obsesiones de limpieza y rituales de lavado. Se les realizó un PET a una muestra de 14 sujetos diagnosticados de TOC mientras realizaban una tarea que consistió en completar la escala de Yale-Brown para Obsesiones y Compulsiones. En el análisis de los resultados encontraron una correlación positiva entre el estriado bilateral y el factor 1, es decir, un aumento del flujo

sanguíneo en estas áreas que se asociaba a una mayor gravedad de TOC. El factor 2 se asociaba con una disminución de flujo en núcleo caudado derecho y el factor 3 se asociaba con un aumento de flujo en la corteza orbitofrontal izquierda, corteza prefrontal dorsolateral derecha y cíngulo anterior bilateral; sin embargo, estas tendencias no eran estadísticamente significativas tanto para el factor 2 como el 3. Este estudio apoya un modelo neurobiológico en el que diferentes sistemas cerebrales estarían implicados en factores sintomáticos independientes.

- Smith et al (37) en ese mismo año publican un estudio con PET en el que investigan la modulación serotoninérgica (test de la fenfluramina) de los receptores dopaminérgicos D2 medidos con (11C) raclopride en sujetos sanos. Los niveles de fenfluramina se elevan a las dos horas de la administración junto con un aumento de la dopamina, lo que hace suponer que la serotonina es capaz de aumentar la actividad dopaminérgica. Aunque este estudio no está directamente relacionado con el TOC, esta prueba que permite medir la modulación serotoninérgica de la dopamina *in vivo* permitirá demostrar la hipótesis de que la modulación serotoninérgica está alterada en trastornos neuropsiquiátricos como el TOC.

Potenciales evocados

Los principales estudios realizados con esta técnica se basan en que la disfunción frontobasal que aparece en el TOC convierte al paciente en incapaz de desatender los estímulos irrelevantes, lo que determinaría la aparición de patrones de respuesta inapropiados o compulsiones. Estos pacientes muestran latencias más cortas y amplitudes más reducidas en aquellas ondas relacionadas con estados atencionales y con el proceso de extracción de la información ambiental (N200 y P300), exactamente al revés de lo encontrado en la inmensa mayoría de las patologías estudiadas (demencia, depresión, esquizofrenia, autismo, etc) (38-40). Por otra parte, la dificultad para desatender estímulos irrelevantes se ve ratificada en tareas Go/no Go en las que los sujetos deben responder a un estímulo diana e ignorar otro. En estas situaciones los pacientes con TOC muestran amplitudes P300 reducidas ante los estímulos relevantes, y significativamente mayor a los estímulos irrelevantes, lo que demuestra una mala aplicación de los recursos cognitivo-atencionales (41).

En 1994 Alarcón et al (42) mantienen que los test neuropsicológicos permiten el estudio de las alteraciones intelectuales, comportamentales y emocionales que aparecen en el TOC. En ese mismo año Towey et al (43) estudian con PE una muestra de pacientes con TOC, encontrando la existencia de una relación entre la actividad del lóbulo frontal y el control de la atención selectiva, lo que apoya los resultados obtenidos con otras técnicas de neuroimagen que encuentran una hiperactivación prefrontal.

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva que permite localizar y caracterizar la actividad eléctrica del sistema nervioso central mediante la medida de campos magnéticos asociados. Básicamente, cada corriente eléctrica genera un campo magnético de acuerdo con las leyes principales de la física. El campo magnético no se degrada durante el paso a través de los distintos tejidos cerebrales y sólo se atenúa en función del cuadrado de la distancia. Así, esta técnica alcanza una resolución temporal del orden de milisegundos y espacial del orden de mm, lo que la convierte en una técnica con gran potencialidad en el diagnóstico de patología cerebral. A diferencia del TC y RMN que aportan información anatómica, la MEG aporta una información funcional acerca de la actividad cerebral en tiempo real.

Las aportaciones de la MEG en el estudio de patologías psiquiátricas está empezando a arrojar resultados interesantes, si bien es necesario realizar más estudios sobre la actividad magnética espontánea, clasificando a los pacientes en función de su sintomatología y realizando registros en fases basales, agudas y post-tratamiento farmacológico. De esta forma, obtendríamos una información que nos permitiría establecer un correlato entre la sintomatología y la alteración anatomofuncional de una alteración psiquiátrica.

CONCLUSIONES

Los datos aportados por las diversas técnicas de imagen cerebral permiten establecer diversos modelos etiotopatogénicos sobre el TOC, diferentes según la sintomatología dominante del cuadro clínico y de la comorbilidad asociada. El TOC puede ser considerado como un espectro que sigue un curso progresivo y que sin un tratamiento correcto se vuelve crónico. Cuando el trastorno supera los límites de la plasticidad neuronal se hace irreversible, pero si es tratado en los estadios iniciales de la enfermedad, se consigue una mejoría y en algunos casos la completa curación. Basándonos en los resultados obtenidos podemos concluir que todavía no tenemos datos suficientes para entender los mecanismos anatómicos, fisiológicos y químicos que intervienen en el TOC. Finalmente queremos destacar que la combinación de las distintas técnicas de neuroimagen beneficiarán en gran medida la comprensión de diversas patologías, ya que ninguna técnica en sí misma es capaz de explicar todos los factores que influyen en la función cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janet P. Les Obsessions et la Psychasténie. Paris, France: Alcan; 1903.
2. Shilder P. The organic background of obsessions at compulsions. *Am J Psychiatry* 1938;94:1937-46.
3. Bricket RM, Rosen AA, Monro R. Psychological aspects of obsessive state. *Psychosom Med* 1940;2: 369-83.
4. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziota JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Ach Gen Psychiatry* 1992;49:681-9.
5. Flor-Henry P, Yeudall LT, Koles ZJ, Howarth B. Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiatry* 1979;14:119-30.
6. Khama S. Obsessive-compulsive disorder: Is there a frontal lobe dysfunction? *Biol Psychiatry* 1988;24: 602-13.
7. Behar BM, Rapoport JL, Berg CJ. Computerized tomography and neuropsychological measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:363-9.
8. Malloy P. Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. En: Poretsky E, ed. *The frontal lobes revisited*. IBN Press; 1987.
9. Head D, Bolton D, Hymas N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1989;25:929-37.
10. MacLean PD. *The triune brain evolution*. New York: Plenum; 1990.
11. Buchwald NA, Hull CD, Levine MS. Neuronal activity of the basal ganglia related to the development of behavioural sets. En: Brazier MAB, ed. *Brain mechanism in memory and learning: from single neuron to man*. New York: Raven Press; 1979.
12. Cummings JL, Frankel M. Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsession and compulsion. *Biol Psychiatry* 1985;20:1117-26.
13. Baxter LR, Schwartz JM, Guze. Brain imaging: toward a neuroanatomy of OCD. En: Zohar J, Insel TR, Rasmussen SA, eds. *The Psychobiology of Obsessive-compulsive disorder*. New York: Springer; 1991.
14. Denckla MB. Neurological examination. En: Rapoport JL, ed. *Obsessive Compulsive disorders in children and adolescents*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc; 1989. p. 107-18.
15. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Goyman JM, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:27-32.
16. Thomsen PH, Jensen J. Latent class analysis of organic aspects of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84: 391-5.
17. Rothfeld JM. Generalized Dystonia and obsessive compulsive disorder associated with bilateral circumscribed magnetic resonance signal changes in the putamen. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:113-4.
18. Robinson D, Wu H, Munne RA, Asthari M, Alvir JM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:339-98.

19. Max JE. Case study: Obsessive-compulsive disorder after severe traumatic brain injury in adolescent. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1995;34:45-9.
20. Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:824-30.
21. Rosenberg DR, Keshavan MS, Dick EL, Bagwell W, MacMaster FP, Birmaer B. Corpus callosal morphology in treatment-naive paediatric obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:1269-83.
22. Irle E, Exner C, Thielen K, Weniger G, Ruther E. Obsessive-compulsive disorder and ventromedial frontal lesions: clinical and neuropsychological findings. *Am J Psychiatry* 1998;155:255-63.
23. Edmoston Y, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CLP, Ebmeier KP, Goodwing GM. Uptake of 99mTc-exametazine shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:298-303.
24. Moriarty J, Costa DC, Schmitz B, Trimble MR, Ell PJ, Robertson MM. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1995;167:249-54.
25. Simpson S, Baldwin B. Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive patient. *Br J Psychiatry* 1995;166:390-2.
26. Molina V, Montz R, Martín-Loeches M, Jimenez Vicioso JL, Carreras JL, Rubia FJ. Drug Therapy and cerebral perfusion in obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med* 1995;36:2234-8.
27. Lucey JV, Costa DC, Busatto G, Pilowsky LS, Marks IM, Ell PJ, Kerwin RW. Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerized tomography. *Psychiatry Res* 1997;74:25-33.
28. Lucey JV, Costa DC, Ahead G, Deahl M, Busatto G, Gacinovic S, et al. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPECT). *Br J Psychiatry* 1997;171:346-50.
29. López-Ibor MI, López-Ibor JJ, Cabranes JA. Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Estudio neuroendocrino y de flujo sanguíneo cerebral. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense; 1994.
30. López-Ibor J, Saiz Ruiz J, López-Ibor MI, Viñas R. Trastorno Obsesivo-compulsivo y depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995;23:97-113.
31. Zohar AH, Kindler S. Serotonergic probes in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1992;7:39-40.
32. Crespo Facorro B, Cabranes JA, López-Ibor Alcocer MI, Paya B, Fernández Pérez C, Encinas M, et al. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without chronic tic disorder. A SPECT study. *Eur Arch Gen Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:156-61.
33. Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, et al. (18F) FGD PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995;166:244-50.
34. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997;42:446-52.
35. Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:741-98.
36. Rauch S, Dougherty D, Shin L, Alpert N, Manzo P, Fischman A, et al. Neuronal correlates of factor analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS spectrums*. 1998;3:37-43.
37. Smith GS, Dewey SL, Brodie JD, Logan J, Vitkun SA, Simkowitz P, et al. Serotonergic modulation of dopamine measured with (11C) Raclopride and PET in normal human subjects. *Am J Psychiatry* 1997;154:490-6.
38. Cielsky KT, Beech HR, Gordon PK. Some electrophysiological observations in obsessional states. *Br J Psychiatry* 1981;138:479-84.
39. Beech HR, Cielsky KT, Gordon PK. Further observations of evoked potentials in obsessional patients. *Br J Psychiatry* 1983;142:605-9.
40. Bruder GE, Towey JP, Syewart JW, Friedman D, Tenke C, Quitkin FM. Event related potentials in depression: influence of task, stimulus field and clinical features of P latency. *Biol Psychiatry* 1991;30:233-46.
41. Malloy P, Rasmussen S, Braden W, Haier RJ. Topographic evoked potential mapping in obsessive-compulsive disorder: evidence of frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Res* 1989;28:63-71.
42. Alarcón RD, Libb JW, Boll TJ. Neuropsychological Testing in obsessive-compulsive disorder: a clinical review. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 1994;6:217-28.
43. Towey JP, Tenke CE, Bruder GE, Leite P, Friedman D, Liebowitz M, Hollander E. Brain event related potential correlates of overfocussed attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology* 1994;31:535-43.

Correspondencia:
M. I. López-Ibor Alcocer
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Avenida Moncloa
28040 Madrid