

Álvaro Frías-Ibáñez<sup>1,2</sup>  
Cárol Palma-Sevillano<sup>1,2</sup>  
Núria Farriols-Hernando<sup>1,2</sup>

# Comorbilidad entre trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia: prevalencia, teorías explicativas y estatus nosológico

<sup>1</sup>FPCEE Blanquerna. Universidad Ramon-Llull. Barcelona

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital de Mataró. Barcelona

---

**RESUMEN.** En el presente estudio teórico se revisan los principales hallazgos e investigaciones sobre la comorbilidad entre trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y esquizofrenia. Por una parte, se señala que la alta prevalencia de esta comorbilidad obedece tanto a factores de riesgo comunes (correlatos neuroanatómicos y neuropsicológicos) como a una relación causal entre ambas patologías mentales, precediendo generalmente el TOC a la psicosis. Por otro lado, se sostiene el estatus nosológico independiente de esta comorbilidad sobre la base de diversos criterios externos (síntomatología negativa, humor depresivo, disfuncionalidad psicosocial, correlatos neurobiológicos y neuropsicológicos), los cuales diferencian esta entidad clínica mixta de la esquizofrenia y el TOC por separado. Dichas conclusiones son discutidas considerando la falta de reconocimiento nosológico del denominado "trastorno esquizo-obsesivo".

**Palabras clave:** Trastorno esquizo-obsesivo, Esquizofrenia, Trastorno obsesivo-compulsivo, Comorbilidad, Estudio teórico

*Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(1):28-38

## Comorbidity between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia: Prevalence, explanatory theories, and nosological status

**ABSTRACT.** This theoretical study reviews the main findings and research on comorbidity between obsessive-compulsive disorder (OCD) and schizophrenia. On the one hand, it is argued that high prevalence of comorbidity implies common risk factors (neuroanatomical and neuropsychological correlates) and a causal relationship between these mental illnesses, OCD usually preceding schizophrenia. On the other hand, independent nosological status of this "comorbidity" is supported on the basis of several external criteria (negative symptomatology, depressed mood, psychosocial impairment, neurobiological and neuropsychological correlates), which distinguish this mixed clinical entity from OCD and schizophrenia separately. These conclusions are discussed, considering the lack of recognition of "schizo-obsessive disorder" within the current diagnosis reference manuals.

**Key words:** Schizo-obsessive disorder, Schizophrenia, Obsessive-compulsive disorder, Comorbidity, Theoretical study

---

Correspondencia:  
Álvaro Frías Ibáñez  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital de Mataró  
Crta. Cirera s/n  
CP 08304, Mataró (Barcelona)  
Correo electrónico: afrias@cslm.cat

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y esquizofrenia dista de ser un fenómeno de reciente observación. Pese a que las primeras referencias se remontan a finales del siglo XIX<sup>1</sup>, no fue hasta el primer tercio del siglo XX cuando se consolidó la idea de esta ligazón. En dicho contexto, se postuló que la clínica obsesivo-compulsiva constituía parte de la fase prodrómica de las psicosis<sup>2,3</sup>, actuando a modo de "defensa neurótica" ante su incipiente irrupción<sup>4</sup>. Durante las décadas de los sesenta y setenta decreció el interés por esta área de estudio, principalmente al considerarse un fenómeno psicopatológico escasamente prevalente en los registros de casos implementados<sup>5</sup>. Con el advenimiento del DSM-III (1980), se empezaron a hacer investigaciones empíricas que cuestionaron la baja prevalencia de esta comorbilidad, así como la idea de que la patología obsesiva "protegiere" de la psicosis<sup>6</sup>. De igual manera, se flexibilizaron los modelos psicopatológicos previos, aceptándose la tesis de que algunas cogniciones pudieran fluctuar longitudinalmente entre lo intrusivo y delirante<sup>7</sup>. A partir de la década de los noventa, aumentó en mayor medida la sensibilidad hacia esta temática, en parte tras observarse que los neurolepticos atípicos inducían clínica obsesiva-compulsiva en sujetos esquizofrénicos<sup>8</sup>. Durante ese mismo período, se acuñaron términos afines tales como "TOC delirante"<sup>9</sup>, "delirios obsesivos"<sup>10</sup> o "esquizo-obsesivo"<sup>11</sup>. Desde inicios del siglo XXI y hasta la actualidad, la literatura científica se ha orientado a la validación de una nueva entidad clínica denominada "trastorno esquizo-obsesivo"<sup>12</sup>, propugnándose su inclusión en un continuo nosológico cuyos extremos sean representados por la esquizofrenia y el TOC<sup>13</sup>.

## METODOLOGÍA

En este contexto histórico general, la presente revisión tiene como objetivo principal ofrecer un marco descriptivo actualizado de las evidencias empíricas más relevantes en relación a la asociación entre TOC y esquizofrenia. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica a través de PubMed en el período comprendido entre 1980 y marzo del año 2012. Se utilizaron como palabras clave: *schizophrenia AND obsessive-compulsive disorder*; *schizo-obsessive*; *psychotic AND obsessive-compulsive disorder*. Las investigaciones recopiladas se reagruparon sobre la base de tres áreas fundamentales de estudio, a saber: 1) prevalencia de la comorbilidad, 2) teorías explicativas de la asociación TOC-esquizofrenia y 3) estatus nosológico de dicha comorbilidad.

## PREVALENCIA DE LA COMORBILIDAD ENTRE TOC Y ESQUIZOFRENIA

La primera cuestión cardinal en el estudio de la comorbilidad entre TOC y esquizofrenia versa sobre la prevalencia

de esta asociación. En concreto, una parte notable de estas investigaciones busca: 1) determinar la magnitud de dicha comorbilidad y 2) precisar si su ratio es mayor de lo esperable por el mero azar (población general). Con dicho fin, se han realizado estudios empíricos en *muestras comunitarias* y *clínicas*, existiendo diferencias metodológicas que condicionan la generalización de los hallazgos obtenidos. Entre estas limitaciones procedimentales se halla la propia conceptualización de la clínica obsesiva, ya que una parte de los estudios analizados utilizan criterios diagnósticos DSM-IV a la hora de definirla (TOC), mientras que otras investigaciones consideran la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos (SOC) prominentes sobre la base de las puntuaciones alcanzadas en escalas, sea dicha clínica independiente o no de la patología psicótica.

Por lo que respecta a las investigaciones en *muestras comunitarias*, se sostiene que la prevalencia de dicha comorbilidad en sujetos con un diagnóstico primario de esquizofrenia se halla en un 12%<sup>14</sup>. Este dato es relevante dado que la prevalencia de TOC en población general se halla en un 0.8-2.5%<sup>15</sup>. Por otro lado, cuando se considera en dicha población la presencia de síntoma obsesivo-compulsivos (SOC) prominentes, la "comorbilidad" evidenciada se incrementa hasta un 25%<sup>16</sup>. Esta proporción de sujetos psicóticos con SOC es similar a la hallada en el conjunto de la población 21-24%<sup>17</sup>. Por lo tanto, los hallazgos en muestras comunitarias señalan que el hecho de padecer esquizofrenia aumenta el riesgo de padecer TOC (*versus* SOC) con una razón de probabilidad igual a 5.0-6.0.

En cuanto a los estudios de prevalencia en *muestras clínicas*, cabe distinguir aquéllos que se han realizado en sujetos con un diagnóstico primario de esquizofrenia y aquéllos que se han implementado en muestras TOC, siendo mucho más frecuentes los primeros. Respecto a los estudios en *muestras psicóticas*, la prevalencia de esta "comorbilidad" oscila en un 25-40% cuando se evalúa SOC<sup>18-20</sup>, mientras que se reduce a un 14-26% si se diagnostica TOC<sup>10,21-24</sup>. En conjunto, no se han observado diferencias significativas en la prevalencia de esta comorbilidad cuando se contrastan pacientes psicóticos: 1) procedentes de muestras comunitarias *versus* hospitalarias, 2) evaluados en diferentes períodos evolutivos de la enfermedad ("primeros episodios" *versus* pacientes "crónicos"), o 3) con criterios diagnósticos de dispar laxitud ("esquizofrenia" *versus* "espectro psicótico")<sup>25-27</sup>. Sin embargo, diversos estudios prospectivos en pacientes esquizofrénicos apuntan que la patología obsesiva comórbida se reduce o fluctúa durante el curso longitudinal de la psicosis<sup>28-30</sup>, evidenciándose en sólo la mitad de los pacientes (7-11%) tras cinco años de seguimiento<sup>31</sup>. Estos últimos hallazgos no excluyen el efecto terapéutico derivado de los tratamientos psicotrónicos administrados. En cuanto a los estudios en *muestras TOC*, la prevalencia de esquizofrenia se halla en el intervalo entre el 1-5%<sup>32-34</sup>. Cabe reseñar que la mayoría de investigaciones en esta población clínica han ido

encaminadas a determinar la presencia de rasgos esquizotípicos de la personalidad, habiéndose hallado dicha comorbilidad en un 15-35% de esta población<sup>35</sup>.

En conclusión, la comorbilidad entre TOC y esquizofrenia se sitúa por término medio en un 12-15% de los pacientes con un diagnóstico primario del espectro psicótico, siendo esta prevalencia seis veces mayor de lo esperable en población general.

## TEORÍAS EXPLICATIVAS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE TOC Y ESQUIZOFRENIA

A lo largo del último siglo se han planteado diversos mecanismos etiopatogénicos para explicar la asociación entre TOC y esquizofrenia. En relación al concepto de comorbilidad, se han postulado principalmente dos modelos explicativos: 1) la posibilidad de que *un trastorno sea factor de riesgo para el otro* y 2) la asunción de unos *factores de riesgo comunes* para sendos trastornos mentales. Adicionalmente, desde una perspectiva evolutiva se ha formulado la hipótesis de que: 3) el TOC pudiera constituir parte integral del *pródromo psicótico*, remitiendo una vez éste eclosionara. Por último, se han llevado a cabo distintas investigaciones empíricas con sujetos esquizofrénicos cuya finalidad ha sido determinar si: 4) la patología obsesiva pudiera *irrumper o exacerbarse por la administración de neurolépticos*.

### TOC como pródromo psicótico

El planteamiento teórico tradicional en relación a la asociación entre TOC y esquizofrenia viene representado por la hipótesis del *TOC como pródromo psicótico*. A pesar de que esta hipótesis se ha extendido hasta la actualidad de manera acrítica, algunas investigaciones empíricas se han llevado a cabo recientemente con vistas a dilucidar el papel del TOC como pródromo psicótico. Para corroborar esta teoría, dos condiciones han de cumplirse: 1) los sujetos con vulnerabilidad psicótica han de tener una alta prevalencia de TOC y 2) esta sintomatología obsesiva debe remitir (*versus* persistir) en mayor medida entre aquellos sujetos en los que finalmente se instaure el proceso psicótico. En relación a la primera premisa, se ha podido determinar transversalmente que un 20 por cien de los sujetos con riesgo ultra-alto de psicosis (RUAP) presentan TOC<sup>36,37</sup>. Sin embargo, en el único estudio prospectivo a largo plazo (siete años), no se ha observado una mayor probabilidad de padecer psicosis entre aquellos pacientes con RUAP en los que el TOC remitió posteriormente<sup>38</sup>.

En conclusión, existen evidencias empíricas preliminares para justificar que la clínica obsesivo-compulsiva se halla en una quinta parte de los sujetos con vulnerabilidad psicótica, pero no actúa como pródromo de un proceso esquizofrénico ulterior.

### Un trastorno como factor de riesgo del otro

Dentro del área de investigación sobre comorbilidad entre TOC y esquizofrenia, una de las principales líneas de estudio versa sobre la posibilidad de que *uno de los trastornos se erija en factor de riesgo del otro*.

Respecto a esta hipótesis, la mayoría de investigaciones han ido encaminadas a determinar el papel del TOC como potencial factor de riesgo de la esquizofrenia. Para corroborar dicha condición, dos premisas han de cumplirse: 1) el TOC debe preceder habitualmente a la psicosis y 2) ha de persistir (*versus* remitir) en mayor medida entre aquellos sujetos que finalmente desarrollen un proceso psicótico. Con dicha finalidad, se han considerado dos tipos de muestras. Por una parte, pacientes con RUAP evaluados prospectivamente; por otro lado, sujetos con sendas patologías ya instauradas, los cuales son analizados retrospectivamente. En cuanto a los estudios en personas con vulnerabilidad psicótica (RUAP), los resultados vienen a señalar un efecto bifásico, a saber: un menor riesgo de padecer psicosis a medio plazo (un año) si en la evaluación inicial el sujeto es diagnosticado de TOC<sup>36</sup>, pero una mayor probabilidad de desarrollar un proceso psicótico a largo plazo (siete años) si la patología obsesiva persiste o incide<sup>38</sup>. En relación a los estudios con muestras de pacientes "mixtos" (comorbilidad TOC-esquizofrenia), los análisis retrospectivos son relativamente concluyentes, habiéndose observado que la patología obsesivo-compulsiva suele preceder a la psicosis<sup>24,39-43</sup>.

En conclusión, existen evidencias empíricas para propugnar que la sintomatología obsesivo-compulsiva persistente constituye un factor de riesgo para la esquizofrenia, ejerciendo su influjo de manera larvada o demorada tras un aparente efecto protector durante el curso inicial.

### Factores de riesgo comunes

Al margen de que un trastorno pueda erigirse en factor de riesgo de otro, otra tesis postulada en lo referente a la comorbilidad entre esquizofrenia y TOC guarda relación con la presencia de *factores de riesgo comunes*, es decir, terceras variables afines a sendas patologías. Con dicha finalidad, se han emprendido multitud de investigaciones empíricas que, en conjunto, pueden englobarse en tres áreas básicas: *neuroendocrinología*, *neuroanatomía* y, por último, *neurocognición*. A nivel metodológico, dos tipos de procedimientos muestrales se han considerado para corroborar si existen similitudes entre TOC y esquizofrenia. Por una parte, investigaciones en las que se comparan directamente sujetos control *versus* esquizofrénicos *versus* personas con TOC. Por otro lado, estudios "independientes" donde se contrasta un grupo control bien con pacientes TOC, bien con sujetos esquizofrénicos.

## Neuroendocrinología

En el campo de la *neuroendocrinología*, la mayoría de estudios implementados son "independientes" y han tenido a la serotonina, la dopamina y el glutamato como principales neurotransmisores implicados. Los planteamientos etiopatogénicos postulados han procedido en gran parte de la respuesta evidenciada ante los psicofármacos administrados.

Por lo que respecta a la serotonina, los hallazgos en muestras TOC sugieren un déficit<sup>44,45</sup>, mientras que en la esquizofrenia, un aumento de su producción a nivel de córtex prefrontal<sup>46</sup>. En lo referente a la dopamina, se propugna un exceso dopaminérgico en los ganglios basales de sujetos con TOC<sup>47</sup>. Como contrapunto, en pacientes con esquizofrenia se aprecia una distribución bimodal, es decir, un aumento en la vía mesolímbica y un déficit en el córtex prefrontal<sup>48,49</sup>. Por último, en cuanto al glutamato, se sostiene un exceso del mismo a nivel de caudado y córtex prefrontal en sujetos con TOC<sup>50,51</sup>, mientras que en pacientes psicóticos se postula un déficit en el córtex prefrontal<sup>52</sup>.

En conjunto, todos los hallazgos expuestos refutan la idea de que TOC y esquizofrenia compartan una disfunción neuroendocrina similar. De hecho, manifiestan unos correlatos o funcionamiento neuroendocrino relativamente incompatible considerando la ratio serotonina/dopamina, sobre todo a nivel de receptores postsinápticos (5-HT)<sub>2</sub>/ D<sub>2</sub><sup>53</sup>.

## Neuroanatomía

En lo referente a la *neuroanatomía*, se dispone de estudios "independientes" y "comparativos" que han tenido como principales áreas de interés la corteza prefrontal, así como diversos núcleos subcorticales (núcleo caudado, tálamo, hipocampo y cerebelo).

Por lo que respecta al córtex prefrontal, se postula una hiperactivación de la corteza orbitofrontal en el TOC<sup>54</sup> y una hipoactivación de la corteza dorsolateral en pacientes con esquizofrenia<sup>55</sup>. En cuanto al núcleo caudado, se ha hallado una hiperactivación en sujetos con TOC<sup>56</sup>, mientras que en pacientes con esquizofrenia se ha sugerido una afectación del área dorsolateral<sup>53</sup>. Por lo que concierne al tálamo, existen evidencias que señalan que en ambas patologías hay una hipoactivación<sup>57,58</sup>, así como una menor asimetría del área pulvinar<sup>59</sup>. También se ha hallado una mayor deformación del área anterolateral en sujetos con TOC y del área posteromedial en personas con esquizofrenia<sup>59</sup>. En lo referente al hipocampo, sendos trastornos presentan una reducción bilateral<sup>60</sup>. Adicionalmente, los pacientes con TOC presentan un ensanchamiento de la amígdala izquierda<sup>60</sup>. Por último, el cerebelo ha sido otra estructura evaluada y se dispone de hallazgos preliminares para sostener que existe una disfunción cerebelar en ambas patologías<sup>56,61</sup>.

En conclusión, ambas patologías presentan anomalías en los circuitos y estructuras fronto-estriatales, habiendo una notoria convergencia respecto a las alteraciones talámicas. Por otro lado, también se han hallado disfunciones estructurales afines en hipocampo y cerebelo. Estos hallazgos sugieren una aberración cerebral común a TOC y esquizofrenia.

## Neurocognición

En cuanto al funcionamiento *neurocognitivo* de pacientes con TOC y esquizofrenia, dada la ingente literatura sobre la materia, se han seleccionado únicamente aquellos estudios "comparativos" TOC *versus* esquizofrenia (*versus* controles). Las principales funciones evaluadas han sido: memoria visual/auditiva, habilidades viso-espaciales, velocidad de procesamiento y diversas competencias ejecutivas (fluencia verbal, memoria de trabajo e inhibición de respuesta).

Por lo que respecta a la capacidad de memoria auditiva/visual, ambas patologías presentan un déficit, si bien éste es de mayor intensidad en pacientes esquizofrénicos<sup>44,62</sup>. En cuanto a las habilidades viso-espaciales, apenas se han hallado diferencias entre ambos trastornos, si bien un estudio obtuvo que los pacientes con TOC rendían mejor que sujetos controles y esquizofrénicos en tareas que implicaban dicha habilidad<sup>62</sup>. En lo referente a la velocidad de procesamiento, ambas patologías conllevan un déficit, siendo esta desviación mayor en pacientes esquizofrénicos<sup>44,62</sup>. En relación a la memoria de trabajo, los resultados señalan que esta función está dañada en sujetos con esquizofrenia, pero no en pacientes con TOC<sup>44,63</sup>. Por último, en cuanto a la inhibición de respuesta, tanto las personas con TOC como con esquizofrenia manifiestan un menor rendimiento en las pruebas implementadas<sup>63,64</sup>.

En conclusión, ambas patologías presentan déficits en las capacidades memorísticas y en varias funciones frontales (velocidad de procesamiento, fluencia verbal e inhibición de respuesta). En conjunto, las diferencias neurocognitivas entre TOC y esquizofrenia son cuantitativas, habiendo una mayor intensidad de estas limitaciones en sujetos esquizofrénicos. En contraposición a los planteamientos tradicionales<sup>65</sup>, los estudios comparativos descartan que los déficits ejecutivos sean específicos para cada trastorno, a excepción de la memoria de trabajo.

En resumen, respecto a la hipótesis de los factores de riesgo comunes, existen correlatos neuroanatómicos (fronto-estriatales, hipocampales y cerebrales) y neuropsicológicos (memoria y funciones frontales) afines a ambas patologías, planteando la posibilidad de que exista una disfunción neurobiológica similar.

## TOC inducido por neurolépticos

Una línea de investigación de más reciente desarrollo guarda relación con la posible *inducción o exacerbación de*

*sintomatología obsesiva con la administración de antipsicóticos*. Hasta la actualidad, se han llevado a cabo distintas investigaciones con neurolépticos típicos, constatándose las propiedades anti-obsesivas de haloperidol como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con TOC refractario<sup>66,67</sup>. Sin embargo, han sido los neurolépticos atípicos los que han suscitado una mayor controversia, dada su particular farmacodinamia en comparación a sus homólogos tradicionales. Con dicho fin, diversos estudios transversales y prospectivos con sujetos psicóticos se han implementado, evaluando el riesgo relativo de presentar clínica obsesiva con la prescripción de un neuroléptico atípico *versus* otro antipsicótico (o placebo). Cabe reseñar que existen diferencias metodológicas que condicionan la generalización de estos resultados, sobre todo porque los pacientes de los ensayos prospectivos (*versus* transversales-retrospectivos) son monitorizados con dosis menores de antipsicótico durante periodos de evaluación (duración del tratamiento) más cortos.

Respecto a amisulpiride, existe un único estudio prospectivo que constata su capacidad anti-obsesiva<sup>68</sup>. Por lo que concierne a risperidona, se dispone de un ensayo prospectivo que atestigua una tendencia anti-obsesiva<sup>69</sup>, así como otras dos investigaciones comparativas que corroboran un mayor efecto anti-obsesivo en comparación a olanzapina<sup>29,70</sup>. En cuanto a olanzapina, se aprecian hallazgos divergentes. Por una parte, una notable capacidad pro-obsesiva en los estudios transversales en los que es comparado con clozapina<sup>71-73</sup>. Por otro lado, una ausencia de significación clínica en el único estudio prospectivo implementado<sup>74</sup>. Por último, en cuanto a clozapina, se aprecia una franca tendencia pro-obsesiva, constatable en mayor medida en los estudios transversales<sup>75,76</sup> que en los prospectivos<sup>77</sup>.

En conclusión, tanto clozapina como olanzapina son dos neurolépticos atípicos con especial potencial pro-obsesivo. En comparación con otros antipsicóticos, su mayor capacidad inductora se ha relacionado con una afinidad antagonista más notoria sobre los receptores serotoninérgicos (5-HT)<sub>2A</sub><sup>78-80</sup>. Por otro lado, las diferencias halladas entre estudios prospectivos *versus* transversales-retrospectivos sugieren que el potencial pro-obsesivo de ambos psicofármacos está modulado por la dosis y duración del tratamiento. De este modo, dosis más elevadas incrementan la afinidad antagonista sobre los receptores (5-HT)<sub>2A</sub><sup>81-83</sup>, mientras que tratamientos más prolongados ocasionan una regulación al alza en la expresión de estos mismos receptores<sup>29,73,77</sup>.

## ESTATUS NOSOLÓGICO DE LA COMORBILIDAD ENTRE TOC Y ESQUIZOFRENIA

Los hallazgos expuestos sobre prevalencia y etiopatogenia han ido abriendo una incipiente controversia en relación al *estatus nosológico* de estos pacientes con comorbilidad. En dicho contexto, se han llevado a cabo diferentes investi-

gaciones empíricas, mayoritariamente transversales, que han pretendido determinar si existen diferencias entre sujetos esquizofrénicos y "esquizo-obsesivos", incluyéndose en escasas ocasiones un tercer grupo comparativo de pacientes con TOC. Paralela a esta cuestión, dos líneas de debate adicionales se han desarrollado. La primera, en torno a la posibilidad de que esta psicopatología "mixta" constituya una *entidad clínica de buen o mal pronóstico/ajuste* en comparación a las psicosis "puras". La segunda, sobre la probabilidad de plantear varios *subtipos de sujetos "esquizo-obsesivos"* en función de los criterios adoptados para evaluar la sintomatología obsesiva (TOC *versus* SOC).

En dicho contexto, el objetivo general del presente apartado es ofrecer un marco descriptivo de los principales hallazgos. Para ello, se han dividido los resultados en función de tres criterios externos: *características psicopatológicas* (sintomatología psicótica, clínica obsesivo-compulsiva y humor depresivo); *curso y funcionalidad* (edad de inicio, disfuncionalidad psicosocial y rehospitalizaciones); *correlatos neuropsicológicos y neuroanatómicos*.

### Características psicopatológicas

En cuanto a la *sintomatología psicótica*, no se han hallado diferencias significativas consistentes entre la clínica productiva e *insight* de sujetos con esquizofrenia *versus* "esquizo-obsesivos"<sup>20,21,27,31,40,84,85</sup>. Respecto a la sintomatología negativa, se han evidenciado divergencias entre sujetos esquizofrénicos y "esquizo-obsesivos", si bien estos hallazgos están modulados por las características del grupo "mixto". De este modo, cuando los sujetos "esquizo-obsesivos" presentan comorbilidad con SOC, se ha constatado que estos pacientes suelen presentar más síntomas negativos<sup>26,86-89</sup>. Por el contrario, considerando pacientes "mixtos" con TOC, no se han observado diferencias significativas inter-grupales<sup>22,25,27,31,41,42,84</sup>. Con el fin de dilucidar esta cuestión, estudios más ambiciosos han contrastado directamente pacientes "mixtos" con SOC *versus* con TOC, añadiendo más confusión al hallar que los pacientes con comorbilidad TOC suelen tener más síntomas negativos que aquéllos con SOC<sup>23,30,76</sup>. Independientemente de ello, estas discrepancias vienen a señalar que las propias características de la patología obsesiva modulan el impacto que ésta ejerce sobre los síntomas negativos.

En lo referente a la *clínica obsesiva*, no se han apreciado diferencias significativas entre pacientes "mixtos" *versus* TOC "puros", tanto en la severidad/contenido de las obsesiones-compulsiones<sup>34,35,90,91</sup>, como en el *insight* de dicha sintomatología<sup>91,92</sup>. No obstante, un estudio halló un mayor *insight* sobre las ideas intrusivas en sujetos "esquizo-obsesivos"<sup>90</sup>.

Por último, en cuanto a la *sintomatología depresiva*, existe consenso a la hora de constatar que los pacientes

"mixtos" presentan más humor deprimido<sup>19,30,31,40,42</sup> y conductas parasuicidas<sup>31,71</sup> que los psicóticos sin comorbilidad. Esta tendencia es replicable incluso cuando se añade un tercer grupo comparativo con TOC "puro"<sup>91</sup>. La consistencia de estos resultados viene a plantear el papel de los correlatos neuroendocrinos afines a TOC y depresión (bajos niveles de serotonina y altos de glutamato), los cuales podrían estar explicando dicho solapamiento<sup>93</sup>.

En conclusión, desde un punto de vista psicopatológico, existen diferencias significativas entre pacientes "esquizo-obsesivos" y esquizofrénicos "puros", manifestando los primeros una mayor sintomatología depresiva y negativa, hallazgo este último más asociado a pacientes "mixtos" con TOC (*versus* SOC).

### Curso y funcionalidad psicosocial

Respecto a la *edad de inicio de la psicosis*, no existen datos concluyentes cuando se comparan pacientes "mixtos" y esquizofrénicos sin comorbilidad. Por una parte, algunas investigaciones señalan un debut más temprano del proceso psicótico en sujetos "esquizo-obsesivos"<sup>6,23,24,43,41,94</sup>. Por otro lado, diversos estudios no han hallado diferencias intergrupales<sup>26,39,91</sup>. Como contrapunto, en cuanto a la *edad de inicio de la sintomatología obsesivo-compulsiva*, se ha evidenciado un comienzo más precoz en pacientes "mixtos" en comparación a personas con TOC "puro"<sup>32,90</sup>.

En lo referente al *grado de disfuncionalidad psicosocial*, existe un amplio consenso a la hora de determinar que los sujetos "esquizo-obsesivos" presentan un peor funcionamiento psicosocial que los psicóticos "puros"<sup>20,23,25,64,87,91,95</sup>, sobre todo si presentan comorbilidad con TOC (*versus* SOC)<sup>31</sup>.

En relación al *número y duración de las (re)hospitalizaciones*, los resultados no son del todo consistentes. Diversas investigaciones señalan que los ingresos psiquiátricos son más largos en pacientes "mixtos" que en sujetos con psicosis "pura"<sup>87,94</sup>, sobre todo si presentan comorbilidad con TOC (*versus* SOC)<sup>24</sup>. Sin embargo, otros estudios recientes indican que no hay diferencias intergrupales en el número y duración de las re-hospitalizaciones<sup>31,40,91</sup>.

En conclusión, existen algunas diferencias significativas intergrupales en el curso y funcionamiento psicosocial, manifestando los pacientes "esquizo-obsesivos" un inicio más temprano de la psicopatología y una mayor interferencia psicosocial. En general, el impacto de la sintomatología obsesiva sobre el funcionamiento diario de los sujetos "mixtos" es más negativo en presencia de TOC (*versus* SOC).

### Correlatos neuropsicológicos y neuroanatómicos

Por lo que respecta a los *correlatos neuropsicológicos*, se dispone de multitud de estudios comparativos en relación

a diferentes capacidades neurocognitivas, a saber: atención selectiva y sostenida, memoria visual/auditiva, habilidades viso-espaciales y diversas funciones ejecutivas (fluencia verbal, memoria de trabajo e inhibición de respuesta). En cuanto a la atención selectiva, no se han hallado diferencias entre pacientes psicóticos "puros" y "mixtos"<sup>20,96</sup>. En lo referente a la atención sostenida, los pacientes "esquizo-obsesivos" presentan peor funcionamiento que sus homólogos sin comorbilidad<sup>64,88</sup>. En el ámbito de la memoria visual/auditiva, no se aprecian resultados concluyentes en relación a posibles diferencias intergrupales<sup>64,88,96,97</sup>. Por lo que respecta a las habilidades viso-espaciales, los sujetos "mixtos" ostentan una mayor capacidad que los esquizofrénicos "puros", al menos durante el estadio inicial de la psicosis<sup>96,97</sup>. Por lo que concierne a la fluencia verbal, no hay resultados consistentes en una u otra dirección<sup>20,97</sup>. En cuanto a la memoria de trabajo, se produce una respuesta bifásica en pacientes "mixtos": un mejor rendimiento que los esquizofrénicos "puros" durante los primeros años de evolución de la psicosis, pero una merma mayor de dichas capacidades cuando se cronifica<sup>64,87,88,96-98</sup>. Por último, en relación a la inhibición de respuesta, los estudios tienden a señalar un peor funcionamiento en sujetos "mixtos"<sup>64,99-101</sup>. Cabe reseñar que, cuando en estos estudios comparativos se ha incluido un tercer grupo TOC "puro", éste siempre ha manifestado un mejor rendimiento que ambas muestras de psicóticos en todas las funciones evaluadas<sup>64,96,98</sup>.

En el ámbito de la *neuroanatomía*, se dispone de investigaciones que, valiéndose principalmente de técnicas de neuroimagen funcional y estructural, han comparado pacientes psicóticos "puros" y "mixtos" en diversas estructuras cortico-subcorticales. En cuanto al lóbulo frontal, se ha hallado que los sujetos "esquizo-obsesivos", a diferencia de los esquizofrénicos "puros", ostentan un tamaño de dicha área inversamente proporcional a la duración de la psicosis<sup>86</sup>. Del mismo modo, la activación de su córtex dorsolateral izquierdo presenta una relación negativa con la intensidad de la clínica obsesivo-compulsiva<sup>102</sup>. Respecto al hipocampo, se ha constatado un menor tamaño en pacientes "mixtos" durante el estadio inicial de la psicosis<sup>86</sup>. En lo referente a los ventrículos, se ha observado un ensanchamiento en pacientes "esquizo-obsesivos" con pocos años de evolución de la enfermedad, tanto en comparación a psicóticos<sup>103,104</sup> como sujetos TOC<sup>105</sup> "puros". En cuanto al estriado, se dispone de evidencias indirectas que sugerirían una mayor disfuncionalidad de los ganglios de la base en pacientes "esquizo-obsesivos", principalmente por la presencia de más movimientos anormales inducidos<sup>16,83,106</sup> y no inducidos<sup>22,39,83</sup> por neurolépticos en dicho subgrupo. Por último, en relación al cerebelo, no se han obtenido diferencias intergrupales concluyentes en las baterías neuropsicológicas que evalúan capacidad de secuenciación motora<sup>47,107,108</sup>.

En conclusión, los pacientes "mixtos" suelen manifestar un peor funcionamiento neurocognitivo que las psicosis

"puras", principalmente en atención sostenida, inhibición de respuesta y memoria de trabajo. Sin embargo, el impacto de la clínica obsesiva se halla condicionado por los años de evolución de la psicosis, llegando a ejercer un efecto neuroprotector durante los estadios iniciales de la misma. Respecto a los correlatos neuroanatómicos, los pacientes "esquizo-obsesivos" presentan alteraciones funcionales y estructurales distintivas que afectan en mayor medida a la corteza frontal, el estriado, el hipocampo y los ventrículos.

## CONCLUSIONES

El presente estudio teórico ha tenido como objetivo revisar los principales hallazgos empíricos en relación a la comorbilidad entre TOC y esquizofrenia. Numerosas investigaciones en muestras de pacientes psicóticos señalan que la co-ocurrencia entre ambos trastornos se estima en un 12-15%<sup>14,23,24</sup>, reduciéndose a la mitad en el seguimiento a largo plazo<sup>31</sup>. En términos relativos, esta prevalencia es mucho mayor de lo esperable por el mero azar, observándose que, respecto a la población general, la probabilidad de presentar TOC es seis veces superior si se ha sido diagnosticado previamente de esquizofrenia u otra patología del espectro psicótico (p.e., trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo).

Ante esta elevada prevalencia, distintas hipótesis han sido propuestas como mecanismos explicativos, principalmente que: 1) un trastorno sea predisponente del otro y que 2) existan terceras variables comunes a sendas patologías. Sobre la primera cuestión, se ha hallado que la clínica obsesiva persistente actúa como factor de riesgo para la psicosis en sujetos con RUAP, ejerciendo su influjo de manera larvada o "demorada" tras un aparente efecto protector a corto plazo<sup>36,38</sup>. Estos resultados plantearían la idoneidad de implementar tratamientos profilácticos con esta clase de pacientes de "mal pronóstico". En lo referente a la segunda cuestión, existen diversos correlatos neuroanatómicos y neuropsicológicos comunes a ambas patologías<sup>44,59,60,62</sup>, los cuales sugerirían una aberración cerebral afín. A pesar de estos hallazgos, es preceptivo clarificar los mecanismos neuroendocrinos a partir de los cuales interactúan dos trastornos tan dispares a dicho nivel<sup>109</sup>.

En cuanto al diagnóstico diferencial, una fuente de comorbilidad espuria guarda relación con la potencial acción iatrogénica de clozapina y olanzapina<sup>76,77</sup>, especialmente a dosis elevadas y/o prescripción prolongada<sup>80,83</sup>. Esta posibilidad conviene explorarla en aquellos sujetos en los que la clínica obsesiva debute con posterioridad a la psicosis. En dicho marco, una línea de investigación promisoriosa versa sobre el tratamiento de la patología obsesiva inducida por neurolépticos<sup>110</sup>, asunto de suma relevancia considerando la ratio costos-beneficios de mantener clozapina en un paciente psicótico refractario. Hasta el momento, se dispone de un

único estudio prospectivo con control-placebo que señala que incorporar aripiprazol es efectivo en el tratamiento de la clínica obsesiva iatrogénica<sup>111</sup>. Por otro lado, han de estimularse ensayos con terapia electroconvulsiva con el fin de determinar su eficacia terapéutica<sup>112</sup>.

A partir de los avances epidemiológicos y etiopatogénicos, numerosos estudios han sido diseñados para evaluar el estatus nosológico de dicha comorbilidad. Con este fin, se han comparado pacientes "mixtos" con sujetos esquizofrénicos y/o TOC "puros"<sup>20,23,64,91,95</sup>, hallándose que los primeros presentan: 1) más sintomatología negativa, 2) mayor humor depresivo, 3) mayor nivel de disfuncionalidad psicosocial, 4) debut más temprano de la psicopatología, 5) más disfunciones neuroanatómicas desde el inicio de la enfermedad, y 6) unas capacidades neurocognitivas que se deterioran en mayor medida cuando se cronifica la psicosis. En conjunto, todas estas evidencias empíricas vienen a apoyar una entidad diagnóstica de nueva creación denominada "trastorno esquizo-obsesivo"<sup>113</sup>, constituyendo un constructo nosológico de peor ajuste y pronóstico que las psicosis y TOC "puros". A pesar de estos hallazgos, algunas cuestiones permanecen sin esclarecer en relación a las características distintivas de los pacientes "esquizo-obsesivos". La más importante estriba en la *respuesta diferencial* a las intervenciones psicofarmacológicas, variable no considerada en ningún ensayo prospectivo comparativo. Hasta el momento, la investigación terapéutica en pacientes "esquizo-obsesivos" ha ido orientada al tratamiento de la sintomatología obsesiva comórbida, habiéndose obtenido una reducción significativa de la misma a través del uso de antidepresivos<sup>94,114</sup>, antipsicóticos<sup>115</sup>, eutimizantes<sup>93,116</sup> y, de manera excepcional, con terapia electroconvulsiva<sup>117,118</sup> y estimulación cerebral profunda<sup>119</sup>. En este árbol de decisión, conviene reconsiderar el uso de antidepresivos como fármacos de primera elección cuando se valore que la clínica psicótica pudiera estar siendo exacerbada por su administración<sup>120</sup>.

Por último, un debate emergente trata sobre la posible existencia de varios subtipos de sujetos "esquizo-obsesivos". Con dicha finalidad, se han contrastado pacientes "mixtos" TOC *versus* SOC, hallándose divergencias tanto desde un punto de vista funcional como a nivel de gravedad/pronóstico clínico. En relación a la primera variable, las evidencias transversales (correlacionales) en muestras SOC vienen a plantear que los síntomas obsesivos tienden a estar asociados a la clínica psicótica, de manera que se establece una relación funcional entre ambos tipos de psicopatología (p.e. más compulsiones de lavado ante un delirio de infestación más intenso)<sup>20,71,121</sup>. Por el contrario, los sujetos "mixtos" con TOC manifiestan una clínica obsesiva independiente de la psicótica<sup>31,41,122</sup>. Por lo que respecta al segundo criterio, existen diversos hallazgos que confirman que la comorbilidad con TOC (*versus* SOC) supone un indicador de mayor severidad psicopatológica y psicosocial<sup>23,24,30,76</sup>. En conjunto, estas diferencias entre subtipos abren el interrogante acerca de

si clínica SOC (*versus* TOC) pudiera constituir una suerte de mecanismo de afrontamiento o adaptación para hacer frente a los síntomas psicóticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Comprehensive Psychiatry*. 1989;30:283-95.
- Jahrreis W. Obsessions during schizophrenia. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1926;77:740-88.
- Lewis A. Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med*. 1936;29:325-35.
- Stengel EA. A study of some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types. *Journal of Mental Science*. 1945;91:166-87.
- Rosen I. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. *Journal of Mental Science*. 1956;103:773-85.
- Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1986;143:437-41.
- Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: A phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1527-33.
- Patil VJ. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry*. 1992;149:272.
- O'Dwyer AM, Marks I. Obsessive-compulsive disorder and delusions revisited. *Br J Psychiatry*. 2000;176:281-4.
- Porto L, Bermanzohn PC, Pollack S, Morrissey R, Siris SG. A profile of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *CNS Spectrums*. 1997;2:21-5.
- Hwang MY, Opler LA. Schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: assessment and treatment. *Psychiatric Annals*. 1994;24:468-72.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? *CNS Spectr*. 1997;2:49-50.
- Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs*. 2004;18:989-1010.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;45:1094-9.
- Crino R, Slade T, Andrews G. The changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria from DSM-III to DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):876-82.
- Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2000;34:139-46.
- Fullana MA, Mataix-Cols D, Caspi A, Harrington H, Grisham JR, Moffitt TE, et al. Obsessions and compulsions in the community: prevalence, interference, help-seeking, developmental stability, and co-occurring psychiatric conditions. *Am J Psychiatry*. 2009;166(3):329-36.
- Jaydeokar S, Gore Y, Diwan P, Deshpande P, Desai N. Obsessive-compulsive symptoms in chronic schizophrenia: A new idea or and old belief? *Indian J Psychiat*. 1997;39(4):324-8.
- Fawzi MH, Fawzi MM, Khedr HH, Fawzi MM. Tobacco smoking in Egyptian schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive symptoms. *Schizophr Res*. 2007;95:236-46.
- Tiryaki A, Ozkorumak E. Do the obsessive-compulsive symptoms have an effect in schizophrenia? *Compr Psychiatry*. 2010;51(4):357-62.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive-compulsive disorder in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999a;156:1998-2000.
- Kruger S, Braunig P, Hoffer J, Shugar G, Borner I, Langkrar J. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:16-24.
- Owashi T, Ota A, Otsubo T, Susa Y, Kamijima K. Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms in Japanese inpatients with chronic schizophrenia a possible schizophrenic subtype. *Psychiatry Res*. 2010;179(3):241-6.
- Üçok A, Ceylan ME, Tihan AK, Lapçin S, Ger C, Tükel R. Obsessive compulsive disorder and symptoms may have different effects on schizophrenia. *ProgNeuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):429-33.
- Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, Rauchverger B, Modai I, Schneidman M, et al. Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2001;102:49-57.
- Nechmad A, Ratzoni G, Poyurovsky M, Meged S, Avidan G, Fuchs C, et al. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1002-4.
- Byerly M, Goodman W, Acholonu W, Bugno R, Rush AJ. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: frequency and clinical features. *Schizophr Res*. 2005;76:309-16.
- Craig T, Hwang MY, Bromet EJ. Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):592-8.
- de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:104-7.
- de Haan L, Hoogenboom B, Beuk N, van AT, Linszen D. Obsessive compulsive symptoms and positive, negative, and depressive symptoms in patients with recent-onset schizophrenic disorders. *Can J Psychiatry*. 2005;50:519-24.
- de Haan L, Sterk B, Wouters L, Linszen DH. The 5-Year Course of Obsessive-Compulsive Symptoms and Obsessive-Compulsive Disorder in First-Episode Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull*. En prensa.
- Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(10):373-9.
- Thomsen PH, Jensen J. Obsessive-compulsive disorder: admission patterns and diagnostic stability. A case register study. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:19-24.
- de Haan L, Dudek-Hodge C, Verhoeven Y, Denys D. Prevalence of psychotic disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(8):415-7.
- Poyurovsky M, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *J Psychiatr Res*. 2005;39:399-408.
- Niendam TA, Berzaka J, Cannon TD, Bearden CE. Obsessive compulsive symptoms in the psychosis prodrome: Correlates of clinical and functional outcome. *Schizophr Res*. 2009;108(1-3):170-5.
- Sterk B, Lankreijer K, Linszen DH, de Haan L. Obsessive-compulsive symptoms in first episode psychosis and in subjects at ultra-high risk for developing psychosis; onset and relationship to psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(5):400-6.
- Fontenelle LF, Lin A, Pantelis C, Wood SJ, Nelson B, Yung AR. A longitudinal study of obsessive-compulsive disorder in individuals at ultra-high risk for psychosis. *J Psychiatr Res*.

- 2011;45(9):1140-5.
39. Ohta M, Kokai M, Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:67-74.
  40. Seedat F, Roos JL, Pretorius HW, Karayiorgou M, Nel B. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive disorder and obsessive compulsive symptoms in Afrikaner schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *Afr J Psychiatry*. 2007;10:219-24.
  41. Poyurovsky M, Faragian S, Shabeta A, Kosov A. Comparison of clinical characteristics, co-morbidity and pharmacotherapy in adolescent schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2008;159:133-9.
  42. Rajkumar RP, Janardhan YC, Kandavel T. Clinical profile of "schizo-obsessive" disorder: a comparative study. *Comprehensive Psychiatry*. 2008;49:262-8.
  43. Faragian S, Fuchs C, Pashinian A, Weizman R, Weizman A, Poyurovsky M. Age-of-onset of schizophrenic and obsessive-compulsive symptoms in patients with schizo-obsessive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;197(1-2):19-22.
  44. Kim MS, Kang SS, Youn T, Kang DH, Kim JJ, Kwon JS. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2003;123(2):109-23.
  45. Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, et al. 5HT1D beta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Molecular Psychiatry*. 2002;7(7):805-9.
  46. Busatto GF, Kerwin RW. Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 1997;11:3-12.
  47. Thomas N, Tharyan P. Soft neurological signs in drug-free people with schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(1):68-73.
  48. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: Making sense of it all. *Current Psychiatry Reports*. 2007;9(4):329-36.
  49. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Progress in Brain Research*. 2008;172:199-212.
  50. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biological Psychiatry*. 2005;58(5):424-8.
  51. Bhattacharyya S, Chakraborty K. Glutamatergic dysfunction-newer targets for anti-obsessional drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2007;2:47-55.
  52. Sodhi M, Wood KH, Meador-Woodruff J. Role of glutamate in schizophrenia: integrating excitatory avenues of research. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008;8(9):1389-406.
  53. Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:15-24.
  54. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):250-61.
  55. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):243-56.
  56. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):720-30.
  57. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49:681-9.
  58. Andreasen NC. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42(1):27-33.
  59. Kang DH, Kim SH, Kim CW, Choi JS, Jang JH, Jung MH, et al. Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport*. 2008;19(6):609-13.
  60. Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, et al. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:962-4.
  61. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64(2):81-8.
  62. Martin V, Huber M, Rief W, Exner C. Comparative cognitive profiles of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2008;23:487-500.
  63. Abbruzzese M, Bellodi L, Ferri S, Scarone S. Frontal lobe dysfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological study. *Brain Cognition*. 1995;27:202-12.
  64. Whitney KA, Fastenau PS, Evans JD, Lysaker PH. Comparative neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. *Schizophr Res*. 2004;69:75-83.
  65. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(3):399-419.
  66. Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Flournoy JM, Baxter LR. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):736-43.
  67. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):622-32.
  68. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Hwang MY, Yoon JS. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: an open-label switch study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):349-52.
  69. Veznedaroglu B, Ercan ES, Kayahan B, Varan A, Bayraktar E. Reduced short-term obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone: a single-blind prospective study. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(8):635-40.
  70. van Nimwegen L, de Haan L, van Beveren N, Laan W, van den Brink W, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):214-8.
  71. Ongur D, Goff DC. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res*. 2005;75:349-62.
  72. Mahendran R, Liew E, Subramaniam M. De novo emergence of obsessive-compulsive symptoms with atypical antipsychotics in asian patients with schizophrenia or schizoaffective disorder:

- a retrospective, cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):542-5.
73. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011;41(11):2361-73.
  74. Baker RW, Ames D, Umbricht DS, Chengappa KN, Schooler NR. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(1):89-93.
  75. Galvez-Buccollini JA, Fiestas F, Herrera P, Vega-Dienstmaier JM, Guimas B, Mazzotti G. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia during treatment with clozapine and conventional antipsychotic drugs. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(4):211-5.
  76. Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry*. 2009;50(5):437-42.
  77. Lin SK, Su SF, Pan CH. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit*. 2006;28(3):303-7.
  78. de Haan L, Oekeneva A, Van Amelsvoort T, Linszen D. Obsessive-compulsive disorder and treatment with clozapine in 200 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *Eur Psychiatry*. 2004;19(8):524.
  79. Kwon JS, Joo YH, Nam HJ, Lim M, Cho EY, Jung MH, et al. Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1233-41.
  80. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Youn T, Yang SJ, Hwang MY, et al. The 5-HT2 receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(4):224-6.
  81. Reznik I, Yavin I, Stryjer R, Spivak B, Gonen N, Strous R, et al. Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(2):52-6.
  82. Lim M, Park DY, Kwon JS, Joo YH, Hong KS. Prevalence and clinical characteristics of obsessive-compulsive symptoms associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):712-3.
  83. Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, Taye T, Nigam A, Bailey AJ, Sivakumaran T, et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *J Psychopharmacol*. 2009;23(1):6-13.
  84. Sevincok L, Akoglu A, Topaloglu B, Aslantas H. Neurological soft signs in schizophrenia patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58:274-9.
  85. Faragian S, Kurs R, Poyurovsky M. Insight into obsessive-compulsive symptoms and awareness of illness in adolescent schizophrenia patients with and without OCD. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2008;39:39-48.
  86. Aoyama F, Iida J, Inoue M, Iwasaka H, Sakiyama S, Hata K, et al. Brain imaging in childhood- and adolescent-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(1):32-7.
  87. Hwang MY, Opler LA. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Ann*. 2000;30:23-8.
  88. Lysaker PH, Bryson GJ, Marks KA, Greig TC, Bell MD. Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14:449-53.
  89. Cunill R, Castells X, Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):70-82.
  90. Özdemir O, Turkel R, Turksay NI, Üçok A. Clinical characteristics in obsessive-compulsive disorder with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2003;44(4):311-6.
  91. Güleç G, Günes E, Yenilmez C. Comparison of patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, and schizophrenia with accompanying obsessive-compulsive symptoms. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2008;19(3):247-56.
  92. Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, et al. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry*. 2002;43:150-7.
  93. Poyurovsky M, Glick I, Koran LM. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol*. 2010;24(6):861-6.
  94. Berman I, Kalinowski A, Berman SM, Lengua J, Green AL. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1995;36:6-10.
  95. Lysaker PH, Lancaster RS, Nees MA, Davis LW. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2004;125:139-46.
  96. Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK, Tekkanat C, Varma G, Ozdel O, et al. Schizophrenia with obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive disorder with poor insight: A neuropsychological comparison. *Psychiatry Research*. 2009;165:38-46.
  97. Lee MJ, Shin YB, Sunwoo YK, Jung SH, Kim WH, Kang MH, et al. Comparative Analysis of Cognitive Function in Schizophrenia with and without Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatry Investig*. 2009;6(4):286-93.
  98. Borkowska A, Pilaczynska E, Rybakowski JK. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003;15(3):359-62.
  99. Hermesh H, Weizman A, Gur S, Zalsman G, Shiloh R, Zohar J, et al. Alternation learning in OCD/ schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2003;13:87-91.
  100. Lysaker PH, Whitney KA, Davis LW. Associations of executive function with concurrent and prospective reports of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(1):38-42.
  101. Patel DD, Laws KR, Padhi A, Farrow JM, Mukhopadhyaya K, Krishnaiah R, et al. The neuropsychology of the schizo-obsessive subtype of schizophrenia: a new analysis. *Psychological Medicine*. 2010;40:921-33.
  102. Levine JB, Gruber SA, Baird AA, Yurgelun-Todd D. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: An exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Comprehensive Psychiatry*. 1998;39(5):308-11.
  103. Iida J, Matsumura K, Aoyama F. Cerebral MRI findings in childhood-onset schizophrenia, comparison of patients with prodromal obsessive-compulsive symptoms and those without symptoms. *Recent Prog Child Adolesc Psychiatry*. 1998;2:75-83.
  104. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, et al. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(6):537-47.
  105. Kurokawa K, Nakamura K, Sumiyoshi T, Hagino H, Yotsutsuji T, Yamashita I, et al. Ventricular enlargement in schizophrenia spectrum patients with prodromal symptoms of obsessive-

- compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2000;99(2):83-91.
106. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull.* 2005;31:962-77.
  107. Sevincok L, Akoglu A, Kokcu F. Suicidality in schizophrenic patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Schizophrenia Research.* 2007;90:198-202.
  108. Poyurovsky M, Faragian S, Pashinian A, Levi A, Viosburd A, Stryjer R, et al. Neurological soft signs in schizophrenia patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:145-50.
  109. Venkatasubramanian G, Rao NP, Behere RV. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* 2009;31(1):3-10.
  110. Englisch S, Esslinger C, Inta D, Weinbrenner A, Peus V, Gutschalk A, et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(4):227-9.
  111. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):720-31.
  112. Rao NP, Antony A, Raveendranathan D, Venkatasubramanian G, Behere RV, Varambally SS, et al. Successful use of maintenance electroconvulsive therapy in the treatment of clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a case report. *J ECT.* 2011;27(1):37-8.
  113. Attademo L, De Giorgio G, Quartesan R, Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder. *Riv Psichiatr.* 2012;47(2):106-15.
  114. Poyurovsky M, Isakov V, Harmonikov S, Modai I, Rachberger B, Schneidman M, et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. *International Clinical Psychopharmacology.* 1999b;14:95-100.
  115. McDougale CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2000;57:794-801.
  116. Rodriguez CI, Corcoran C, Simpson HB. Diagnosis and treatment of a patient with both psychotic and obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):754-61.
  117. Chaves MP, Crippa JA, Morais SL, Zuardi AW. Electroconvulsive therapy for coexistent schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):542-3.
  118. Hanisch F, Friedemann J, Piro J, Gutmann P. Maintenance electroconvulsive therapy for comorbid pharmacotherapy-refractory obsessive-compulsive and schizoaffective disorder. *Eur J Med Res.* 2009;14(8):367-8.
  119. Plewnia C, Schober F, Rilk A, Buchkremer G, Reimold M, Wächter T, et al. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(8):1181-3.
  120. Margetic B, Aukst-Margetic B, Jakovljevic M. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(2):9-11.
  121. Guillem F, Satterthwaite J, Pampoulova T, Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;115(2-3):358-62.
  122. Sevincok L, Akoglu A, Aslantas H. Schizo-obsessive and obsessive-compulsive disorder: Comparison of clinical characteristics and neurological soft signs. *Psychiatry Research.* 2006;145:241-8.