

Una perspectiva evolutiva y del desarrollo en el trastorno obsesivo-compulsivo: ¿de dónde viene y a dónde va la acumulación compulsiva?

También resulta complicado ir a la cama cuando se tienen 2 años de edad... con frecuencia a la hora de acostarse se requiere una estructura rígida y compleja. Hay un ritual ascendente, un ritual de cepillarse los dientes, meterse en la cama, no hacer caso a las sombras, besos e incluso un ritual especial llamado ritual de «buenas noches»...

Gesell y Ilg (1, pág. 182)

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad prevalente, heterogénea en su presentación clínica. Existen ya numerosos datos que apoyan el valor de los enfoques del desarrollo y dimensionales en el TOC, así como la idea de que éste forma parte de un amplio espectro de trastornos que incluye los tics, la tricotilomanía, el trastorno dismórfico corporal y, posiblemente, la acumulación compulsiva. También deben considerarse subtipos específicos del TOC, especialmente el TOC de inicio precoz, así como los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes de la infancia asociados a las infecciones por estreptococos (PANDAS). Como consecuencia de todo ello, existen puntos de vista divergentes acerca de cómo clasificar mejor los TOC en la próxima edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) (2, 3). Tres artículos de este número del *Journal* resultan relevantes para esta cuestión y merecen nuestra atención. Antes de analizar estos artículos y sus contribuciones a la enfermedad, puede resultar valiosa una breve introducción.

Al inicio del segundo año de vida, muchos niños desarrollan una variedad de rituales, hábitos, rutinas y preferencias, algunas de las cuales se asemejan a conductas asociadas al TOC (4, 5). La idea de que las conductas rituales compulsivas pueden ser habituales en los niños no es nueva. Gesell et al. (1, 6) fueron de los primeros en señalar que los niños de corta edad –alrededor de los dos años y medio– empiezan a establecer rutinas rígidas a las que Gesell denomina «ritualismos de ritualista».

Más que dirigirse a necesidades emocionales, Gesell cree que los niños se enzarzan en rituales para superar algunas tareas en una época específica del desarrollo, por ejemplo, tareas de nutrición, de limpieza o de cómo vestirse. A la edad de 3 años, más del 80 % de los padres indican en sus hijos la presencia de un ritual antes de acostarse (4). Menos conocido es que muchos niños presentan una secuencia habitual, en la que aparece de manera progresiva la necesidad de ordenar algunas cosas «de manera exacta» o en patrones simétricos, seguida por la idea de los niños de preocuparse mucho por la suciedad y los gérmenes y, finalmente, la necesidad de recoger y guardar objetos. Todas estas conductas, con excepción de la acumulación, se incrementan hacia los 3 años. La acumulación, en cambio, muestra una tendencia creciente estable, por lo menos hasta los 6 años, cuando el 60 % de los niños manifiesta este rasgo (4, 5). Cuanto menor es la edad del niño cuando aparece esta preocupación, más avanzado es su nivel de desarrollo. También resulta llamativo que en niños con graves discapacidades intelectuales, cuya edad mental permanece en un nivel bajo, persistan muchas de estas conductas obsesivo-compulsivas (7, 8). Este gran número de datos ha permitido concluir que las conductas obsesivo-compulsivas se conservan de manera evolutiva (9, 10) y tienen tendencia a reaparecer normalmente

«Existen ya numerosos datos que apoyan el valor de los enfoques del desarrollo y dimensionales en el TOC, así como la idea de que éste forma parte de un amplio espectro de trastornos»

en transiciones específicas del desarrollo, como en el momento de enamorarse o al nacer el primer hijo (10, 11).

Estos datos evolutivos apoyan también la opinión de que el TOC está formado por dimensiones de síntomas temporalmente estables (12) y que el TOC clínicamente significativo se produce como resultado de una secuencia del desarrollo en la que los factores familiares, tanto genéticos como ambientales, desempeñan un papel esencial. En las poblaciones clínicas, la existencia de tales dimensiones sintomáticas parece más allá de toda duda, como ha confirmado nuestro reciente metaanálisis con los resultados de más de 20 estudios que incluyeron unos 5.000 casos de TOC (13). De manera resumida, estas dimensiones incluyen: 1) pensamientos prohibidos; 2) obsesiones con la simetría y la exactitud y rituales relacionados con el orden y con el recuento o la repetición; 3) obsesiones de contaminación y compulsiones de limpieza, y 4) compulsiones y obsesiones de acumulación. ¿Son útiles estas dimensiones para el médico? ¿Modifican la práctica clínica? Por ejemplo, ¿reflejan patrones de respuesta clínica o de pronóstico a largo plazo? Más aun, ¿se relacionan con genes de vulnerabilidad específica, circuitos neurales específicos y rasgos neuropsicológicos? Aunque defendemos, como muchos de nuestros colegas (14), que un enfoque combinado de categorías y dimensiones tendría mayor sentido en el DSM-V y que subtipos y dimensiones específicos serían especificadores más útiles, necesitamos disponer de más datos. La única excepción a esta conclusión es la acumulación compulsiva.

Como señalan en este número Pertusa et al. en su estudio naturalista de la acumulación compulsiva (15), y Samuels et al. en su reciente estudio basado en una población de acumuladores (16), los pacientes con TOC con síntomas predominantes de acumulación difieren de los pacientes con TOC no acumuladores en muchos aspectos importantes, que incluyen un inicio más precoz pero también un mayor retraso en la búsqueda de tratamiento. El patrón de comorbilidad también es distinto, ya que los acumuladores de todo tipo presentan niveles más altos de fobia social y un mayor número de trastornos de la personalidad. Los síntomas de acumulación se asocian de manera sistemática con una mala respuesta y abandonos prematuros de la terapia cognitivo-conductual en el TOC. El panorama con respecto a las intervenciones farmacológicas no está tan bien definido. Muchos trabajos indican que la acumulación es un factor predictivo sólido de mala respuesta. Sin embargo, en un reciente estudio, los acumuladores compulsivos respondían tan bien a la paroxetina como los pacientes con TOC no acumuladores (17). No obstante, este estudio presentó la limitación de que los acumuladores compulsivos tomaron paroxetina aproximadamente 20-25 días más que los pacientes con TOC no acumuladores. Por otro lado, el porcentaje de mejoría en el grupo con TOC (respondió alrededor del 30 %) fue menor de lo esperado. Los acumuladores compulsivos tenían un peor funcionamiento global y una mayor y más grave incapacidad familiar y social. Los pacientes acumuladores, con TOC o sin él, tenían mayor probabilidad de vivir solos y de contar con ingresos económicos significativamente más bajos. Como muestran Pertusa et al. en este número, la acumulación es un trastorno altamente familiar: alrededor del 50 % de los pacientes tienen un familiar de primer grado con acumulación compulsiva. Sin embargo, Pertusa et al. hallaron también una elevada incidencia (26 %) de TOC en los familiares de primer grado en el grupo de pacientes acumuladores sin TOC, lo que llevaría a considerar la acumulación compulsiva muy próxima al TOC en la estructura del DSM-V.

El aspecto más destacable sobre el tema es un grupo de trabajos que demuestran que la acumulación compulsiva puede surgir como resultado de una agresión cerebral. La lesión solapada con mayor frecuencia en los acumuladores se encuentra en la corteza prefrontal medial derecha, la corteza orbitofrontal, la corteza cingular anterior y la sustancia blanca adyacente (18). Aunque no se comprenden de manera exacta las relaciones entre lesiones cerebrales y patrones de actividad cerebral, tanto las lesiones como los estudios de imagen funcionales han mostrado la participación de regiones cerebrales temporolímbicas específicas en los acumuladores compulsivos (19). Estas áreas son claramente diferentes de los circuitos habitualmente implicados en el TOC (20). Esta diferencia indica de manera directa que un grupo independiente de circuitos neurales puede estar en la base de la tendencia a ser recolectores, conservada de manera evolutiva y expresada durante el desarrollo.

Estas consideraciones nos llevan a los dos restantes artículos sobre el TOC que se recogen en este número. La primera observación es que ambos grupos excluyen de manera específica a los pacientes con TOC y síntomas predominantes de acumulación, así como a los pacientes con diagnóstico de trastorno de Gilles de la Tourette. Esta práctica habitual sugiere que los expertos en este campo empiezan a considerar que los pacientes con antecedentes personales o familiares de tics y los que tienen de manera predominante síntomas de acumulación difieren de los restantes pacientes con TOC. Será de gran ayuda, tanto para los pa-

cientes con TOC no acumuladores como para los acumuladores compulsivos, si ambas entidades son separadas desde el punto de vista diagnóstico. Nuestro conocimiento científico y el tratamiento de ambas pueden empeorar si estas dos entidades que parecen ser fenotípica, genética y neurobiológicamente distintas se analizan de forma conjunta.

A medida que avancen las nuevas técnicas de imagen, cabe esperar que contribuirán al debate de si es mejor agrupar o separar las distintas partes que componen el TOC. Lamentablemente, esta cuestión está lejos de ser resuelta. Menzies et al. (21) acaban de publicar un estudio de neuroimagen con tensor de difusión que incluyó pacientes adultos con TOC y un número idéntico de familiares de primer grado no enfermos. De manera notable, tanto los pacientes como los familiares presentaban cambios en la sustancia blanca: un aumento significativo de la anisotropía fraccional en la región frontal medial derecha y una anisotropía fraccional significativamente reducida en una amplia zona de la sustancia blanca parietal inferior derecha. Szesko et al. ya habían comunicado previamente una reducción similar en la anisotropía fraccional en un área solapada con la región parietal inferior derecha en un grupo de pacientes con TOC de inicio en la infancia (22). La existencia de alteraciones similares en los familiares de primer grado no afectados sugiere que no se trata de cambios compensatorios, sino de potenciales marcadores de rasgo que podrían servir como indicadores de vulnerabilidad. Se requieren muchos trabajos futuros para reproducir estos hallazgos y evaluar su potencial valor como endofenotipos. En primer lugar, cómo están interrelacionados estos dos hallazgos en la sustancia blanca. ¿Se trata de vulnerabilidades distintas o una predice a la otra? Estas cuestiones son importantes porque indicarán si existe un único circuito aberrante o, probablemente dos o más circuitos potencialmente distintos. En segundo lugar, ¿está relacionado este hallazgo con el déficit en el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la habilidad visuoespacial, la inteligencia no verbal y la planificación ejecutiva detectados con frecuencia en los pacientes con TOC y en los familiares no afectados de pacientes con TOC (19, 23, 24)? Dado el interés del grupo de Cambridge en esta área, es probable que muy pronto conozcamos la respuesta a esta pregunta. Es más, su reciente artículo en *Science* (25), en el que identificaron una reducción de la activación de varias regiones corticales, entre ellas la corteza orbitofrontal lateral, durante tareas de aprendizaje tanto en pacientes con TOC como en un grupo apareado de familiares de primer grado sanos, añade otro apoyo a la consideración de un endofenotipo potencialmente valioso.

En tercer lugar, dado que la mayoría de los pacientes tienen obsesiones predominantes de contaminación y de limpieza o compulsiones de verificación predominantes, sería fascinante ver si alguno de los hallazgos en la sustancia blanca está directamente relacionado con alguna de las dimensiones sintomáticas del TOC. Nuestra hipótesis, *a priori*, es que el circuito atencional/espacial propuesto por Menzies et al. (20), que involucra las regiones parietales, se asociará con déficit en el control inhibitorio y se relacionará con obsesiones de simetría y con la necesidad de «exactitud» y las compulsiones de verificar, ordenar y alinear. Por otro lado, el circuito descrito por Menzies et al. como circuito «afectivo» creemos que estará más relacionado con las obsesiones de contaminación y las compulsiones de limpieza así como con las obsesiones de hacer daño y la necesidad de las verificaciones compulsivas asociadas.

Finalmente, el nuevo trabajo de Szesko et al. (26), también en este número, indica que, además de los cambios en la sustancia blanca, algunos pacientes pediátricos con TOC tienen cambios estructurales en regiones que incluyen los circuitos corticales-talámicos-estriados-corticales. Específicamente, estos investigadores hallaron, mediante morfometría basada en vóxeles, que los pacientes con TOC pediátrico tenían significativamente más sustancia gris bilateral en la corteza orbital frontal y en el putamen que los voluntarios sanos. Ambas estructuras han sido ya repetidamente implicadas en estudios previos (19). Los dos puntos fuertes de este estudio son que ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con fármacos, por lo que los datos están libres del posible factor de confusión de utilización previa de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y que los pacientes tenían síntomas predominantes de TOC bien demostrados. Los pacientes con síntomas predominantes de contaminación/limpieza o verificación/agresión tenían significativamente más sustancia gris bilateral en el putamen y en la corteza frontal orbital, lo que sugiere que tales estructuras pueden contribuir a los circuitos subyacentes a estas dimensiones sintomáticas del TOC. En concordancia con estos hallazgos, los estudios de neuroimagen han indicado que los pacientes con TOC y predominio de síntomas de limpieza muestran un aumento de respuestas neurales a estímulos relacionados con la limpieza y a imágenes fotográficas desagradables en regiones cerebrales específicas, entre ellas la corteza prefrontal ventrolateral, la ínsula anterior, el putamen y el globo pálido (27-29).

La finalización de la secuenciación del genoma humano proporciona una extraordinaria oportunidad para identificar las bases genéticas de trastornos de la función cerebral. Aun-

que ninguno de los trabajos de este número del *Journal* se dirige al papel de los genes en el TOC, esperamos la integración de las investigaciones en genética y en neuroimagen. La estructura genética de los trastornos frecuentes difiere sustancialmente de las clasificaciones diagnósticas habituales basadas en síntomas (30). Nuestra predicción es que algunos genes serán específicos de ciertos subtipos o dimensiones, mientras que otros serán genes «generalistas» que ejercerán su influencia en la expresión del TOC y de trastornos relacionados, entre ellos, posiblemente, la depresión mayor y otros trastornos por internalización, al igual que el trastorno dismórfico corporal, la tricotilomanía, los trastornos de tics y la acumulación compulsiva (31). Estos genes «generalistas» pueden existir a través de módulos de genes que se expresan conjuntamente y que están relacionados de manera funcional. Utilizando este marco, valdrá la pena determinar si existen redes de transcripción solapadas subyacentes al espectro obsesivo-compulsivo de fenómenos normales que se expresan en redes neuronales conservadas evolutivamente de manera específica. En tal caso, cuando estas redes se desorganizaran, por la causa que fuere, aparecerían el TOC y trastornos afines como trastornos de la mente, el cerebro y la conducta.

Bibliografía

1. Gesell A, Ilg FL: *Infant and Child in the Culture of Today*. New York, Harper & Row, 1943
2. Abramowitz JS, Deacon BJ: The OCD spectrum: a closer look at the arguments and the data, in *Concepts and Controversies in Obsessive-Compulsive Disorder*. Edited by Abramowitz JS, Houts AC. New York, Springer, 2005, pp 141–149
3. Bartz JA, Hollander E: Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:338–352
4. Evans DW, Leckman JF, Carter A, Reznick JS, Henshaw D, King RA, Pauls D: Ritual, habit, and perfectionism: the prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. *Child Dev* 1997; 68: 58–68
5. Zohar AH, Felz L: Ritualistic behavior in young children. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29:121–128
6. Gesell A: *Infancy and Human Growth*. New York, Macmillan, 1928
7. Evans DW, Gray FL: Compulsive-like behavior in individuals with Down syndrome: its relation to mental age level, adaptive and maladaptive behavior. *Child Dev* 2000; 71:288–300
8. Greaves N, Prince E, Evans DW, Charman T: Repetitive and ritualistic behaviour in children with Prader-Willi syndrome and children with autism. *J Intellect Disabil Res* 2006; 50:92–100
9. Leonard HL, Goldberger EL, Rapoport JL, Cheslow DL, Swedo SE: Childhood rituals: normal development or obsessive-compulsive symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:17–23
10. Evans DW, Leckman JF: Origins of obsessive-compulsive disorder: developmental and evolutionary perspectives, in *Developmental Psychopathology*, 2nd ed. Edited by Cicchetti D, Cohen DJ. New York, John Wiley & Sons, 2006, pp 404–435
11. Leckman JF, Carter CS, Hennessy MB, Hrdy SB, Kervene EB, Klann-Delius G, Schradin C, Todt D, von Holst D: Biobehavioral processes in attachment and bonding, in *Attachment and Bonding: A New Synthesis: Dahlem Workshop Report 92*. Edited by Carter CS, Ahnert L. Cambridge, Mass, MIT Press, 2005, pp 303–349
12. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF: A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:228–238
13. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF: Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* (in press)
14. Mataix-Cols D, Pertusa A, Leckman JF: Issues for DSM-V: how should obsessive-compulsive disorder be classified? (editorial). *Am J Psychiatry* 2007; 164:1313–1314
15. Pertusa A, Fullana MA, Singh S, Alonso P, Menchón JM, Mataix-Cols D: Compulsive hoarding: OCD symptom, distinct clinical syndrome, or both? *Am J Psychiatry* 2008; 165:1289–1298
16. Samuels JF, Bienvenu OJ, Grados MA, Cullen B, Riddle MA, Liang KY, Eaton WW, Nestadt G: Prevalence and correlates of hoarding behavior in a community-based sample. *Behav Res Ther* 2008; 46:836–844
17. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Baxter LR Jr: Paroxetine treatment of compulsive hoarding. *J Psychiatr Res* 2007; 41:481–487
18. Anderson SW, Damasio H, Damasio AR: A neural basis for collecting behaviour in humans. *Brain* 2005; 128: 201–212
19. An SK, Mataix-Cols D, Lawrence NS, Wooderson S, Giampietro V, Speckens A, Brammer MJ, Phillips ML: To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2008; Jan 8 (Epub ahead of print)
20. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:525–549

21. Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J, Sahakian BJ, Robbins TW, Bullmore ET: White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1308–1315
22. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, Lim KO: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:782–790
23. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA: Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:905–916
24. Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ: Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:335–338
25. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, Aitken M, Craig K, Owen AM, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ: Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 2008; 321:421–422
26. Szeszko PR, Christian C, MacMaster F, Lencz T, Mirza Y, Taormina SP, Easter P, Rose M, Michalopoulou GA, Rosenberg DR: Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naive pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1299–1307
27. Lawrence NS, An SK, Mataix-Cols D, Ruths F, Speckens A, Phillips ML: Neural responses to facial expressions of disgust but not fear are modulated by washing symptoms in OCD. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1072–1080
28. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, McGuire PK: A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000; 30:1037–1050
29. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:564–576
30. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC: The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:929–937
31. Davis OS, Kovas Y, Harlaar N, Busfield P, McMillan A, Frances J, Petrill SA, Dale PS, Plomin R: Generalist genes and the Internet generation: etiology of learning abilities by web testing at age 10. *Genes Brain Behav* 2008; 7:455–462

JAMES F. LECKMAN, M.D.
MICHAEL H. BLOCH, M.D.

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.