

Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional (I)

Josep Pena-Garijo, M. Ángeles Ruipérez-Rodríguez, Alfonso Barros-Loscertales

Introducción. En los últimos años, la neurociencia ha experimentado un creciente interés por aplicar sus métodos al conocimiento de los trastornos psiquiátricos y una de las herramientas fundamentales para ello son las técnicas de neuroimagen. No obstante, en general, los estudios de aplicación de la resonancia magnética funcional en este ámbito son escasos y, en ocasiones, contradictorios.

Objetivo. En esta primera parte del trabajo se revisa la bibliografía especializada y se describe, de forma crítica, la literatura científica existente hasta la actualidad sobre neuroimagen y neuropsicología de uno de los trastornos más estudiados desde un punto de vista neurobiológico, como es el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Desarrollo. Se exponen los aspectos básicos de la investigación neurobiológica en el TOC, que ha mostrado un especial interés en el estudio de sistema corticoestriado talámico, y que sugiere un déficit en la inhibición de respuesta como posible sustrato cognitivo de los síntomas del TOC. En la segunda parte, se revisarán los artículos sobre la utilización de esta técnica de neuroimagen indexados en las bases de datos médicas más utilizadas sobre el tema desde 1996.

Conclusión. La inhibición de respuesta parece ser un importante dominio cognitivo a la hora de explicar este trastorno. La mayoría de estudios sugiere que el córtex prefrontal (orbitofrontal y cíngulo), los ganglios basales y el tálamo se relacionan con la patogénesis del TOC.

Palabras clave. Neurociencias. Neuroimagen. Neuropsicología. Revisión. RMf. Trastorno obsesivo-compulsivo.

Introducción

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una condición clínica heterogénea con una breve historia desde la investigación psicopatológica. Las obsesiones y compulsiones fueron descritas por primera vez por Esquirol en 1838 y desde entonces han ido variando en su definición hasta las concepciones categoriales que contempla el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado* [1] y otras más actuales [2], que sugieren propuestas dimensionales, teniendo en cuenta la especificidad sintomática, lo que complica el estudio de un trastorno de gran relevancia para la comprensión de la psicopatología humana y de gran interés clínico por su curso crónico, por lo incapacitante que puede llegar a ser y por el gran sufrimiento que genera en el paciente.

La condición clínica del TOC se caracteriza por la presencia de obsesiones o compulsiones. Una obsesión es un pensamiento, idea o imagen recurrente y persistente que se experimenta de forma parásita y cuyo contenido produce angustia y, en ocasiones, la necesidad de llevar a cabo alguna acción (una conducta u otro pensamiento) a la que llamamos ritual obsesivo o compulsión, con la finalidad de

reducir esta angustia. Esta condición de alivio es temporal, por lo que las compulsiones se repiten a menudo, llegando a invadir la conducta del sujeto, produciendo un intenso malestar y convirtiéndose en un círculo vicioso entre la aparición del pensamiento obsesivo, la ansiedad que éste produce, el alivio que acontece tras efectuar el ritual y la aparición de nuevo de la idea obsesiva.

Durante años, este trastorno ha sido refractario a todos los tratamientos, y el conocimiento de su etiología ha sido poco menos que tentativo. Sin embargo, desde la aparición de los antidepresivos serotoninérgicos (primero la clormipramina y más recientemente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y las terapias cognitivo-comportamentales (con especial interés, la técnica de exposición con prevención de respuesta), el pronóstico de este cuadro clínico ha mejorado significativamente.

Desde una perspectiva diagnóstica, y desde hace más de 25 años, las técnicas de neuroimagen han entrado a formar parte del arsenal diagnóstico en medicina clínica y en la investigación biomédica, y son una herramienta de gran valor en el conocimiento tanto de la etiología como del pronóstico y la terapéutica de los trastornos mentales. Entre ellas, las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomo-

Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología. Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Universitat Jaume I. Castellón de la Plana, España.

Correspondencia:

Dr. Josep Pena Garijo. Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología. Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Universitat Jaume I. Campus Riu Sec. Avda. Sos Baynat. E-12071 Castellón de la Plana.

E-mail:

jpena@psb.uji.es

Aceptado tras revisión externa: 22.02.10.

Cómo citar este artículo:

Pena-Garijo J, Ruipérez-Rodríguez MA, Barros-Loscertales A. Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional (I). *Rev Neurol* 2010; 50: 477-85.

© 2010 Revista de Neurología

grafía por emisión de positrones (PET), la tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMf), son capaces de mostrar la función cerebral de manera *in vivo*. La PET evalúa fundamentalmente el metabolismo de la glucosa y la SPECT visualiza el estado del flujo sanguíneo cerebral. En particular, la RMf es una variante de la RM que ofrece una mejor resolución espacial y temporal que las dos técnicas anteriores, además de su carácter no invasivo. La RMf aprovecha las propiedades magnéticas diferentes de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina para detectar cambios localizados en el nivel de oxigenación de la sangre, asociados de forma indirecta al nivel de activación neural de una región cerebral en la que se localizan estos cambios.

En 1991 apareció la RMf en neurociencias, pero no es hasta 1997 cuando se publica el estudio pionero de Breiter y Rauch [3] en el que se pone de manifiesto la importancia de esta técnica para el futuro de la investigación en psiquiatría y en neurociencias en general, corroborando las investigaciones previas en cuanto a la implicación de los circuitos corticoestriado-talámicos y límbicos en la patología del TOC.

Los estudios acerca del TOC contrastan con la escasa bibliografía sobre neuroimagen cerebral existente en otros trastornos de ansiedad según los sistemas de clasificación actuales. En esta línea de investigaciones sobre el TOC, Mataix-Cols et al [2], en su revisión sobre los avances recientes en neuroimagen y neuropsicología del TOC, resumen los hallazgos de neuroimagen estructural a anomalías volumétricas en el estriado (y otras estructuras), mientras que con técnicas de neuroimagen funcional se observa una hiperactividad del circuito corticoestriado-talámico, que incluiría el córtex orbitofrontal y el núcleo caudado, concluyendo que existiría un estriado disfuncional que, secundariamente, produciría cambios en otras estructuras. Los mismos autores sugieren que estos hallazgos, en ocasiones contradictorios, podrían reconceptualizarse como déficit cognitivos secundarios a disfunciones del sistema ejecutivo, e instan a investigar en el futuro con paradigmas que combinen neuropsicología y neuroimagen funcional.

Aspectos neurobiológicos en la etiopatogenia del TOC

Los estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos que se han desarrollado en pacientes con TOC han dado origen a varias teorías que intentan explicar la

relación entre los síntomas obsesivos-compulsivos y la posible disfunción del circuito frontobasal. A partir de estos estudios, el conocimiento de las proyecciones anatómicas que llegan al núcleo caudado procedentes de la corteza orbitofrontal y del cíngulo está bien establecido. El caudado, a su vez, envía fibras inhibitorias al globo pálido, que se supone una vía de salida de la información procesada en los ganglios basales. Esta información fundamentalmente inhibitoria que sale del pálido y llega al tálamo, a su vez, se proyecta de vuelta a la corteza, cerrando así el circuito [4]. Un fallo en las estructuras basales podría originar una desinhibición general, que acabaría produciendo un sistema reverberante e hiperactivo.

Varias teorías se afanan en explicar la manera en que la hiperactividad descrita en algunas áreas cerebrales podría relacionarse con la producción de síntomas obsesivo-compulsivos. Estos modelos acostumbran incluir en sus planteamientos conceptos relacionados con estudios de etología que se adaptan bien a los contenidos de las obsesiones. Así, se sabe que las obsesiones más frecuentes que encontramos en humanos se relacionan con conductas de higiene, agresión, sexualidad o peligro, por lo que algunos autores las han considerado como patrones instintivos que se instauran en el cerebro por el gran valor adaptativo que poseen. Se han llegado a equiparar con los comportamientos de acicalado y limpieza (*grooming*) que se observan en varias especies, sobre todo en primates, y que incluso se han investigado en modelos animales de TOC [5].

A Rapoport [6,7] se la considera la primera autora que postula una teoría neuroetológica del TOC. Para ella, las funciones de los ganglios de la base en el cerebro son un hecho clave para explicar el cuadro obsesivo-compulsivo. De un lado, son vistas como estructuras que contienen un repertorio de patrones fijos de acción característicos de la especie que poseen significación adaptativa en comportamientos autoprotectores y, de otro lado, se organizan en un sistema de integración de estímulos sensoriales. Según esta investigadora, en condiciones normales un determinado patrón tan sólo se desencadenaría ante estímulos específicos (por ejemplo, lavarse las manos ante la presencia de la suciedad o contaminación), y, cumplido su objetivo, señales sensoriales apropiadas (comprobar que las manos están limpias) tendrían también la capacidad de inhibir esta conducta. De esta forma, las áreas corticales controlarían, a través de la estimulación sensorial adecuada que envían al estriado, el inicio, mantenimiento y, en última instancia, la inhibición de un determinado patrón de comportamiento.

Errores en este sistema provocarían que, por una parte, estos patrones se desencadenen ante cualquier tipo de estímulo que el sujeto perciba como peligroso, aunque no lo fuera y, por otra, sería más costoso interrumpirlos una vez ya se han desencadenado. De esta manera, el individuo se convertiría en un 'escéptico' que no concede crédito a sus datos sensoriales ni confía en poder refutar la obsesión a través de la lógica [6].

En la misma línea, Baxter et al [8] sugieren que una intrincada red de conexiones entre los ganglios basales y el área orbital frontal regula estos patrones fijos de comportamiento. La hiperactividad de los ganglios basales (por ejemplo, en el TOC) originaría la aparición de las secuencias repetitivas que se pueden observar en los rituales compulsivos. Por otra parte, la hiperactividad del córtex frontal, sobre todo la parte orbital, podría exacerbar funciones asociadas clásicamente a estas áreas cerebrales, provocando algunos de los síntomas típicos del TOC, como la rigidez cognitiva, el aumento de la preocupación y los sentimientos de culpa que acompañan a las obsesiones.

Es bien visible la dificultad que muestran estos sujetos para flexibilizar comportamientos y cambiarlos lo que, junto con la pobreza en el control de las interferencias de estímulos poco relevantes, acabaría por conducir a la aparición repetitiva de un mismo comportamiento, sobre el que el sujeto ya no tendría control [9].

Los modelos más recientes han modificado y extendido las primeras teorías del TOC [10]. Saxena et al [11] conciben la etiopatogenia del TOC como una disfunción en el circuito frontoestriado y postulan la existencia de dos vías, a las que denomina, 'directa' e 'indirecta'. En los primates, 'la vía directa' se origina en el córtex frontal que estimula el receptor D_1 del estriado. Éste, entonces, proyecta a la porción interna del globo pálido/sustancia negra (complejo parte reticulada), a la que considera la principal estación de los ganglios de la base. Desde este complejo reticular se proyecta al tálamo, que conecta directamente con el córtex frontal. Esta vía directa consta de dos proyecciones excitatorias y dos inhibitorias, que, de esta manera, desinhiben al tálamo y activan el sistema en un circuito autorreberante de *feedback* positivo permanente.

Por otro lado, 'la vía indirecta', que viene desde el córtex frontal, activa el receptor D_2 del estriado que, a su vez, inhibe el sistema indirecto de control de los ganglios basales. Este sistema de control está formado por la parte externa del globo pálido y el núcleo subtalámico. Es importante señalar que una gran cantidad del *input* que recibe el núcleo subtalámico

no proviene del estriado, sino directamente del córtex frontal, y va a parar al sistema indirecto de control de los ganglios basales. Este sistema de control proyecta entonces al complejo globo pálido/sustancia negra, desde donde 'engancha' a la vía común al tálamo y de vuelta al córtex frontal. Así pues, una vez delimitadas la vía directa e indirecta, proponen que la patofisiología del TOC proviene de un balance incorrecto de ambas vías. Resumiendo, propone una mayor influencia de la vía directa que acabaría produciendo una mayor actividad talamocortical. La hiperactividad de esta vía provocaría una mayor conciencia para temas como el peligro o la higiene (temas típicamente obsesivos), obligando al sujeto con TOC a responder con comportamientos rituales y haciéndole muy difícil cambiar el sentido de su conducta hacia comportamientos más adaptativos.

Neuropsicología del TOC

En los modelos neuropsicológicos actuales, las disfunciones cognitivas (funciones ejecutivas y memoria) se entienden como un problema intermedio entre las alteraciones neurobiológicas (sistema frontoestriado) y la fenomenología clínica del TOC. Desde un punto de vista del tratamiento del TOC, esto sería de gran interés, ya que implicaría repercusiones sobre las opciones del tratamiento del trastorno. Así, actualmente, además de los tratamientos farmacológico y psicoterapéutico empíricamente validados [12], y que han comportado un cambio terapéutico significativo, se han comenzado a aplicar en el tratamiento del TOC programas de rehabilitación de funciones cognitivas alteradas, al igual que se ha propuesto con la esquizofrenia.

Sin embargo, a pesar del incremento de estudios neuropsicológicos en la investigación del TOC durante los últimos años, los datos continúan siendo confusos, e incluso contradictorios, sin que se haya encontrado un patrón claro de disfunción cognitiva. Posibles explicaciones a estos resultados contradictorios serían que el patrón de déficit descrito no es el mismo en los diferentes estudios, o la posible existencia de diferentes subgrupos de TOC con alteraciones cognitivas distintas o, incluso, que sólo sea un subgrupo el que presente alteraciones [13].

Funciones ejecutivas

Diversos estudios han hallado en pacientes diagnosticados de TOC una afectación de las funciones ejecutivas responsables de la capacidad para captar los aspectos globales de situaciones o problemas,

y de utilizar esta información para priorizar objetivos, planificar y llevar a cabo la conducta de una manera estratégica [14].

En un estudio que combina neuropsicología y neuroimagen, Lucey et al [15] compararon una muestra de 19 pacientes con TOC con un grupo de controles, equiparadas las variables de edad y sexo. Ambos grupos se evaluaron mediante el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), una prueba clásicamente relacionada con el córtex prefrontal y una técnica de neuroimagen funcional (SPECT); el objetivo del estudio era relacionar errores cognitivos con actividad cerebral. Estos autores encontraron en los pacientes diagnosticados de TOC más errores perseverativos y respuestas incorrectas, así como un número mayor de ensayos para completar cada categoría. Asimismo, el total de categorías fue menor respecto al grupo control, no hallando diferencias entre los pacientes medicados y los no medicados. Por lo que se refiere al SPECT, se encontró relación positiva entre las respuestas erróneas en el WCST y el flujo cerebral en el córtex frontal inferior derecho y en el núcleo caudado para el grupo de pacientes. Se consideró que estas dificultades de categorización estaban relacionadas con el hecho de que los pacientes obsesivos utilizan un pensamiento 'sobre-inclusivo', de manera que clasifican la realidad en exceso, centran su atención en pequeños detalles y tienen dificultad para ejecutar tareas que requieran razonamiento intuitivo y una visión global.

Otro paradigma que permite la evaluación de las funciones prefrontales es la inhibición de una respuesta automática. Rosenberg et al [16] hallaron un elevado porcentaje de fracasos en la inhibición de respuestas oculomotoras, lo que se asoció a la gravedad del TOC. Estos fracasos se relacionarían con la dificultad para inhibir las conductas repetitivas, que configuran uno de los síntomas clínicos fundamentales del TOC.

En resumen, la alteración de las áreas orbitofrontales afecta a las funciones ejecutivas, responsables de la planificación de las acciones, resolución de problemas y adaptación [17], por lo que si estas áreas resultan lesionadas, provocan inflexibilidad y disminución de la respuesta de inhibición. Estos procesos de flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta, que se hallan disminuidos en los sujetos con TOC, podrían indicar una alteración de la corteza prefrontal, especialmente de las áreas orbitofrontales. Estas alteraciones cognitivas son análogas a algunos síntomas clínicos del TOC, como los pensamientos intrusivos y la dificultad para distraerse de ellos y para inhibir compulsiones u otras respuestas repetitivas o estereotipadas [14], lo que

podría interpretarse como posibles correlatos neurales de algunos síntomas clínicos.

Recientemente, Henry [18], en un estudio meta-analítico de la bibliografía que ha investigado con el WCST [19] y con pruebas de fluencia verbal, encontró que, aunque las tareas de cambio atencional o *set-shifting* como el WCST se consideran alteradas en el TOC, los déficits en fluencia verbal (fonémica y semántica) parecen más sensibles a este trastorno. Concluyen, en cualquier caso, que los resultados en estos test no reflejan sólo una disfunción ejecutiva en el TOC, sino más bien un defecto cognitivo más generalizado.

Por lo que se refiere a la investigación de subgrupos de TOC, Lawrence et al [20] examinaron la especificidad de las dimensiones sintomáticas del TOC y su relación con funciones neuropsicológicas, utilizando un análisis de regresión múltiple. En su estudio, un total de 39 pacientes con TOC y 40 controles completaron el *Iowa Gambling Task* [21], que es una prueba de toma de decisiones, y el WCST. Los resultados fueron que tanto los pacientes obsesivos como los controles tuvieron un rendimiento similar en la tarea de toma de decisiones, mientras que los pacientes 'acumuladores' exhibieron déficit en el Iowa. Asimismo, los pacientes obsesivos tuvieron peores rendimientos en el WCST que los controles, asociándose negativamente los síntomas de orden/simetría con esta tarea. Estos resultados nos ayudan a explicar las inconsistencias encontradas en estudios neuropsicológicos previos y, a su vez, apoyan los recientes hallazgos en neuroimagen que relacionan diferentes mecanismos neurales con diferentes dimensiones sintomáticas en el TOC [2].

Memoria y aptitud visuoespacial

Respecto al funcionamiento de la memoria en el TOC, hay una considerable evidencia en la literatura científica sobre la presencia de déficit en la memoria no verbal. Sin embargo, diversos estudios han aportado evidencia empírica acerca de la presencia de alteraciones en el funcionamiento de la memoria verbal [22-24].

Por lo que se refiere a la primera, varias investigaciones observaron una afectación de los procesos de recuperación de la información no verbal. Savage et al [25] estudiaron los procesos de recuperación libre y de recuerdo de información verbal y no verbal aprendida con anterioridad. Hallaron un déficit en la recuperación de la información visual sólo si se solicitaba al sujeto que evocase dicha información de forma libre. Sin embargo, no hallaron diferencias con el grupo control cuando la recuperación era

mediante reconocimiento. Posteriormente, se aportaron datos que indicaban que los problemas de memoria no verbal estarían también relacionados con alteraciones en la capacidad de codificación de la información [26]. También compararon un grupo de pacientes diagnosticados de TOC con sujetos sin diagnóstico de trastorno mental, en la ejecución de la figura compleja de Rey-Osterrieth, y analizaron las estrategias que utilizaron para realizar la copia y la reproducción inmediata de esta figura. Los resultados mostraron peor rendimiento entre los pacientes, probablemente a causa de sus problemas con el uso de estrategias de organización de la información visuoespacial mientras copiaban la figura.

Estos resultados parecen ser coherentes con la hipótesis de que los déficit en la memoria serían secundarios a una afectación frontal, lo que impediría un procesamiento global de la situación y, por lo tanto, una afectación en la codificación de la información y el posterior recuerdo [27]. Así pues, esta dificultad para el aprendizaje de nueva información podría representar el sustrato cognitivo del fenómeno de la duda patológica y la necesidad compulsiva de comprobación [28].

Tolin et al [29] han estudiado los procesos de memoria desde una perspectiva metacognitiva y evaluando la confianza que tiene el sujeto en su propia memoria. Los resultados sugieren que, cuando un individuo con TOC está expuesto al mismo estímulo en repetidas ocasiones, su nivel de confianza en su recuerdo, paradójicamente, disminuye. Estos resultados son análogos a las situaciones de comprobación, donde la duda se incrementa cada vez que el paciente comprueba, por lo que necesitaría comprobar una y otra vez.

Moritz et al [30] aportan datos de interés acerca de algunas cuestiones poco claras de los estudios de memoria y TOC. En un estudio con una tarea de memoria, estos autores encontraron que los pacientes con o sin compulsiones de comprobación no mostraban diferencias con los controles, ni en recuerdo, ni en metamemoria. Así, los pacientes sólo mostraron diferencias en el olvido de ítems autogenerados relacionados con depresión comórbida y no con síntomas de TOC. A la vista de los resultados, podríamos concluir que los hallazgos sobre déficit de memoria en el TOC no son concluyentes. Por esto, sería plausible pensar que los pacientes sólo tienen problemas de memoria y ejecutan rituales obsesivos cuando perciben su propia responsabilidad de forma exagerada. En la misma línea, autores como Chamberlain et al [31] sugieren que los déficit en tareas de memoria tan sólo acontecen cuando la tarea tiene relación con la codificación

mediante el uso de estrategias que implican la función ejecutiva.

Resulta especialmente interesante el trabajo citado de Chamberlain et al [31], en el que revisan las investigaciones realizadas hasta el momento y proponen un modelo en el que los déficit en los procesos inhibitorios, tanto cognitivos como conductuales, podrían representar el sustrato neurocognitivo de los síntomas mayores del TOC. Este modelo vendría avalado por una abundante investigación de su propio grupo (Figura). Los fallos en inhibición cognitiva y conductual dan cuenta de muchos de los déficit cognitivos y clínicos observados en el TOC. Las anormalidades en la circuitería corticosubcortical, particularmente en el circuito orbitofrontal lateral, podrían representar las bases neurobiológicas de estos fallos inhibitorios. Estos circuitos están implicados en los procesos de inhibición fisiológica y se encuentran frecuentemente alterados en los estudios de neuroimagen.

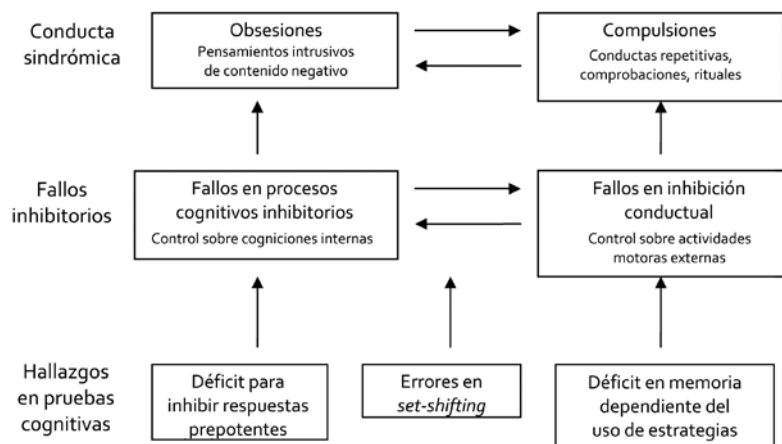
La heterogeneidad del trastorno y las limitaciones de algunos estudios impiden obtener conclusiones definitivas, si bien la alteración neuropsicológica que resulta más consistente es el déficit de las funciones ejecutivas [32]. Futuros estudios deben centrarse en el control de las variables extrañas, así como en la relación entre los procesos cognitivos y la sintomatología del TOC.

Neuroimagen en el TOC

Las diferentes áreas y sistemas cerebrales involucrados en la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos dicen mucho acerca de la complejidad y heterogeneidad de este trastorno. A pesar de ello, algunos estudios consiguen iluminar este panorama. Cabe destacar el trabajo de Pujol et al [33], entre otras cosas por el tamaño de la muestra utilizada (72 sujetos). En él encuentran que los cerebros de los pacientes con TOC muestran una reducción apreciable del volumen de sustancia gris en el giro frontal medial, el córtex orbitofrontal medial y la región insular izquierda. También encuentran un aumento bilateral del tamaño del putamen en su área ventral, así como en el cerebelo anterior. Todos estos hallazgos son consistentes con los datos provenientes de estudios con neuroimagen funcional, lo que nos lleva a mantener la hipótesis de la implicación de áreas específicas del sistema frontoestriatal en la etiopatogenia del TOC.

En la revisión sobre neuroanatomía funcional del TOC realizada por Friedlander y Desrocher [10], se analizan los trabajos que han utilizado PET o SPECT

Figura. Modelo de Chamberlain (2005).



para estudiar el metabolismo basal o el flujo sanguíneo cerebral regional mientras los pacientes permanecían en reposo, es decir, sin realizar ninguna tarea concreta. Los resultados de estos estudios mostraron de forma consistente que los pacientes obsesivos, comparados con los controles, presentaban un metabolismo aumentado en el córtex orbitofrontal, el estriado y el tálamo. De forma menos consistente, también se hallaron otras regiones implicadas, como el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral. Un metaanálisis sobre el tema realizado por Whiteside et al [34] concluye que los únicos hallazgos consistentes son los que se refieren a un aumento del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral en el córtex orbitofrontal y en la cabeza del caudado en pacientes con TOC al compararlos con los controles. Sin embargo, estos resultados se deben tomar con cierta cautela, ya que los estudios analizados presentan una importante limitación: el escaso control experimental sobre el estado mental de los pacientes mientras están en el escáner [35].

Esta limitación se subsana en los estudios de provocación de síntomas, los cuales aportan un mejor control experimental, por lo que se consideran de mayor validez, sobre todo ecológica. Los trabajos de neuroimagen funcional han combinado diferentes procedimientos para evocar síntomas: hacer a los pacientes visionar imágenes o tocar cosas relacionadas con sus ideas obsesivas (por ejemplo, con la contaminación). Las respuestas de los pacientes bajo estas condiciones se compararon con las de su-

jetos que mostraban una línea base emocionalmente neutra. Estos resultados confirman los hallazgos de los estudios de reposo e informan un aumento de la activación en el córtex orbitofrontal, córtex cingulado, estriado y tálamo. También, aunque menos evidente, sugieren la implicación del córtex prefrontal lateral, la amígdala y la ínsula [36,37]. Una limitación de este tipo de estudios es la falta de control en cuanto a si los hallazgos reflejan simplemente los correlatos neurales de los estados de ansiedad normal, como señalan Mitterschiffthaler et al [35], cuyo estudio compara los niveles de ansiedad entre pacientes con síntomas obsesivos y voluntarios. En él encuentra las mismas áreas cerebrales relacionadas que en los sujetos obsesivos, lo cual le lleva a plantear que las diferencias entre pacientes y controles pueden ser más cuantitativas que cualitativas.

Otro tipo de estudios, que combina la neuroimagen funcional con paradigmas de activación cognitiva, utiliza tareas neuropsicológicas bien validadas. La principal ventaja de estas pruebas es que sus correlatos neurales se han establecido en sujetos normales y proporcionan la posibilidad de estudiar las diferencias con los pacientes obsesivos y con otros pacientes psiquiátricos. El problema de estos estudios es que son más débiles ecológicamente (en comparación con los que miden la activación cerebral en estado sintomático) y que asumen que existe un déficit neuropsicológico de base en el TOC. Esta limitación ha promovido que, actualmente, se investigue una importante variedad de dominios cognitivos diferentes [38]. Con una muestra pequeña, Rauch et al [39] encontraron que durante una tarea de aprendizaje implícito, los pacientes obsesivos exhibieron una menor activación frontoestriatal y que utilizaron regiones alternativas, como el hipocampo, quizás para compensar su déficit frontoestriado primario. Varios estudios con paradigmas de activación cognitiva encuentran implicados en el TOC a estos circuitos frontoestriales [38].

Por último, se encuentran una serie de estudios que han combinado paradigmas de reposo o de provocación de síntomas con diseños longitudinales de tratamiento y que han hallado de forma consistente que las diferencias detectadas antes del tratamiento tienden a normalizarse tras aplicar con éxito tratamientos farmacológicos o terapias conductuales [8, 40,41]. Estos datos llevan a plantear que quizás una de las áreas más prometedoras de la investigación en neuroimagen funcional del TOC sea su potencial para predecir el éxito terapéutico, dado que diferentes tratamientos podrían tener diferentes mecanismos de acción [35]. Así, varios estudios han relacionado la actividad disminuida en el córtex prefrontal

con el éxito del tratamiento psicofarmacológico, mientras que otros han encontrado que el aumento de actividad en esta región predeciría un mejor resultado de la terapia cognitivo-conductual [12].

La investigación hasta la fecha parece reafirmarse en la línea de la disfunción frontoestriatal, tanto con técnicas estructurales [33] y análisis morfométricos [10,11,16,42,43] como con técnicas funcionales [34]. Mataix-Cols et al [2] sugieren que estos hallazgos, en ocasiones contradictorios, podrían reconceptualizarse como déficit cognitivos secundarios a disfunciones del sistema ejecutivo, e instan a investigar en el futuro con paradigmas que combinen neuropsicología e neuroimagen funcional.

Roth et al [44] examinaron los substratos neurales de la inhibición de respuesta en adultos con TOC usando la RMf y una tarea *go/no-go* en un diseño relacionado con eventos con 12 adultos obsesivos frente a 14 controles sanos. Durante la inhibición, los sujetos sanos mostraron activación de forma predominante en el hemisferio derecho, mientras que los pacientes lo hicieron de forma más difusa y bilateralmente. Además, el grupo TOC mostró menor activación que el grupo de control en varias regiones durante la inhibición de respuestas. Éstas incluyeron los giros frontal medial e inferior derecho. La gravedad de los síntomas correlacionó inversamente con la activación en el orbitofrontal derecho y en el cíngulo, y positivamente con activaciones en el tálamo y en regiones corticales posteriores. Estos hallazgos sugieren que los sujetos con TOC exhiben un patrón de hipoactivación en el circuito frontoestriado-talámico durante la inhibición de respuestas.

Más aún, Menzies et al [45] han estudiado las diferencias en ejecución en pacientes y familiares de primer grado de sujetos con TOC en una tarea de inhibición de respuesta (*stop-signal task*) con respecto a un grupo normal, encontrando que el déficit conductual en la tarea de *stop-signal* ocurre predominantemente en pacientes y familiares y está asociada con una reducción en la sustancia gris de las regiones orbitofrontal y frontal inferior derecha, frente a un incremento en la sustancia gris del cíngulo, el parietal y el estriado. Las conclusiones a las que llegan apuntan a que las variaciones estructurales en los grandes sistemas cerebrales relacionados con el control inhibitorio motor podrían representar un marcador genético de riesgo para desarrollar un TOC, de manera que éste se convertiría, según estos autores, en la primera evidencia de un endofenotipo neurocognitivo del TOC.

Por último, existen algunos estudios que investigan la presencia de síntomas obsesivos en otras

enfermedades neurológicas [46] que nos permiten ampliar la visión del TOC a otros trastornos del espectro obsesivo, como es el caso de los tics o del síndrome de Gilles de la Tourette [47].

Conclusiones

Las conclusiones a las que podemos llegar en esta primera parte del trabajo son que la literatura revisada dista de ser concluyente. Existen todavía numerosas discrepancias en la conceptualización de un modelo neurobiológico unitario del TOC. Los sistemas cerebrales frontoestriatales implicados en el TOC incluyen el córtex orbitofrontal, el estriado y el cíngulo anterior, entre otros. Estudios con PET describen un metabolismo anormal del córtex orbitofrontal en estudios de reposo. Los estudios con RMf que han investigado la función ejecutiva también han identificado diferencias en áreas frontoestriatales en pacientes con TOC, sobre todo el córtex prefrontal y el núcleo caudado [48]. Existe también cierta evidencia de la implicación de las funciones cognitivas relacionadas con la inhibición de respuestas como sustrato neurocognitivo del TOC [31].

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4 ed., texto revisado (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson; 2000.
2. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multi-dimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2193-4.
3. Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdale. *Neuroimage* 1997; 4: 127-38.
4. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 123-9.
5. Olivier B. Animals models in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 27-9.
6. Rapoport JL. Biología de las obsesiones y las compulsiones. *Investigación y Ciencia* 1989; 152: 64-71.
7. Rapoport JL. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5: 1-10.
8. Baxter LR Jr, 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. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-9.
9. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RSJ, Dolan R. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 459-68.
10. Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 32-49.
11. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 26-37.
12. Linden D. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 528-38.
13. 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: 564-76.
14. Andrés-Perpiñá S, Lázaro-García L, Canalda-Salhi G, Boget-Llucà T. Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol* 2002; 35: 959-63.
 15. Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ, et al. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol* 1997; 70: 403-11.
 16. Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM. Oculomotor response inhibition abnormalities in paediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 831-8.
 17. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull* 1984; 95: 3-28.
 18. Henry J. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2006; 11: 156-76.
 19. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test manual. 4 ed. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1981.
 20. Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 2006; 20: 409-19.
 21. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7-15.
 22. Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, et al. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology* 2000; 14: 141-51.
 23. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 101-7.
 24. Cabrera AR, McNally RJ, Savage CR. Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2001; 31: 1089-94.
 25. Savage CR, Keuthen NJ, Jenike MA. Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiat Clin Neuroscience* 1996; 8: 99-103.
 26. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MS. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 905-16.
 27. Savage CR. Neuropsicología del TOC. Hallazgos científicos e implicaciones terapéuticas. In Jenike MA, Baer L, Minichello WE, eds. *Trastorno obsesivo-compulsivo: manejo práctico*. Madrid: Hartcourt; 2001. p. 254-75.
 28. Tallis F, Pratt P, Jamani N. Obsessive-compulsive disorder, checking, and non-verbal memory: a neuropsychological investigation. *Behav Res Ther* 1999; 37: 161-6.
 29. Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2001; 39: 913-27.
 30. Moritz S, Jacobsen D, Willenborg B, Jelinek L, Fricke S. A check on the memory deficit hypothesis of obsessive compulsive checking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 82-6.
 31. 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: 399-419.
 32. Martínez-González AE, Piqueras-Rodríguez JA. Actualización neuropsicológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol* 2008; 46: 618-25.
 33. 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: 720-30.
 34. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimag* 2004; 132: 69-79.
 35. Mitterschiffthaler MT, Ettinger U, Mehta MA, Mataix-Cols D, Williams SCR. Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 851-61.
 36. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 563-86.
 37. Remijne PL, Van den Heuvel OA, Veltman DJ. Neuroimaging of obsessive-compulsive disorder. *Curr Med Imaging Rev* 2005; 1: 331-51.
 38. Fontenelle L, Mendlowicz MV, Matto P, Versiani M. Neuropsychological findings in obsessive-compulsive disorder and its potential implications for treatment. *Curr Psychiatry Rev* 2004; 2: 11-26.
 39. Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, et al. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 1997; 5: 124-32.
 40. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 109-13.
 41. Shin YW, Kwon JS, Kim JJ, Kang DH, Youn T, Kang KW, et al. Altered neural circuit for working memory before and after symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 420-9.
 42. Luxenberg JS, Swedo SE, Flament ME, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1089-93.
 43. Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida J, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, et al. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2008; 109: 117-26.
 44. Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 901-9.
 45. Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, Del Campo N, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2006; 130: 3223-36.
 46. López-Morínigo JD, Ramos-Ríos R, Martínez-Formoso S, Arrojo-Romero M, Ecénarro-Tomé P. Enfermedad de Parkinson y espectro obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol* 2009; 49: 202-9.
 47. Tijero-Merino B, Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ. Tics y síndrome de Gilles de la Tourette. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 1): S17-20.
 48. Pena-Garjjo J, Ruipérez-Rodríguez MA, Barros-Loscertales A. Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional (II). *Rev Neurol* 2010; 50 [in press].

The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (I)

Introduction. In recent years, neuroscience has shown a growing interest in applying its methods to furthering the knowledge of psychiatric disorders, and one of the fundamental tools used to do so are neuroimaging techniques. Yet, in general, few studies have been conducted in which functional magnetic resonance has been applied in this field and findings are sometimes contradictory.

Aims. In this first part of our work we review the specialised bibliography and present a critical discussion on the scientific literature published to date on neuroimaging and neuropsychology of one of the most widely studied disorders from a neurobiological point of view, namely, obsessive-compulsive disorder (OCD).

Development. The article outlines the basic aspects of neurobiological research into OCD, which has focused more especially on studying the cortico-striato-thalamic system. Results of this research suggest the existence of a deficit in the response inhibition as the possible cognitive substrate underlying the symptoms of OCD. In the second part, we will review the papers dealing with the use of this neuroimaging technique that have been indexed in the most commonly used medical databases on the topic since 1996.

Conclusions. Response inhibition seems to be an important cognitive domain when it comes to explaining this disorder. Most studies suggest that the prefrontal cortex (orbitofrontal and cingulate), the basal ganglia and the thalamus are related with the pathogenesis of OCD.

Key words. fMRI. Neuroimaging. Neuropsychology. Neurosciences. Obsessive-compulsive disorder. Review.