

Trastorno obsesivo compulsivo en niños y adolescentes: una actualización. Primera parte

Luis Alberto Vargas Álvarez,¹ Lino Palacios Cruz,² Guillermo González Thompson,² Francisco de la Peña Olvera³

Artículo original

SUMMARY

The obsessive-compulsive disorder (OCD) is being reported now with increased prevalence in pediatric population than in the past, associated with the development of more specific assessment methods. This evolution has opened the possibility to characterize OCD presentation in children and adolescents. OCD in childhood is a chronic and distressing disorder that can lead to severe impairments in social, academic and family functioning. Currently, pediatric OCD criteria are the same than in adults. The presence of obsessive and compulsive symptoms are needed to establish the diagnosis but, because of the lower levels of cognitive awareness in children, they are less likely to consider their OCD symptoms as excessive or unreasonable. The DSM-IV does not require that symptoms be recognized as senseless or unrealistic for the diagnosis to be made in children. Overall, there are several clinical differences in the younger age groups that make this disorder a diagnostic and treatment challenge for clinicians.

Epidemiologic studies have been conducted in adolescent population. These studies report a prevalence in the range of 2% to 4% with a slight predominance in males than females. In Mexico, there are no studies in this population to confirm these rates.

Frequently children, more than adolescents and adults, may present compulsive behavior without obsessions, which are related to immature cognitive development. The obsessive-compulsive symptoms have differences between age groups (children, adolescents and adults). Children may be somewhat more likely to engage in compulsive reassurance-seeking and involve their parents in their rituals. The most common obsessions in childhood are related to contamination and germs, followed by fears to harm others. The most common compulsions are washing, repeating and checking. Adolescents present more frequently religious and sexual contents in their obsessions, and similar about aggression as children. Related to compulsions, children and adolescents develop hoarding more frequent than adults. Several studies suggest a mean age of childhood OCD from 6 to 11 years of age, but there are two peaks of more frequent cases presentation: in early childhood and early adolescence. Regarding the OCD early-onset, course studies have reported chronicity in most subjects, 50% of them meeting full

OCD criteria seven years later. Meta-analytic studies about predictors and persistence of pediatric OCD diagnoses show persistence in 41% of the sample with full OCD and 60% full or sub-threshold OCD. Early beginning of OCD increase duration of illness and is a predictor of major persistence. Comorbid psychiatric illnesses and poor initial treatment response were poor prognostic factors. Regarding symptoms during illness course, the pattern and type frequently shift over time, although the number of symptoms typically remains constant.

Pediatric OCD has evoked distinct classifications related to the familiar presentation form and comorbidity, especially with tics disorders. Studies have reported that children with tics disorders show several differences in their reported symptom types when compared with the group with no history of tics, for example, they are more likely to endorse repetition of routine behaviors unrelated to harm avoidance. Contamination and washing rituals are more common in the OCD child without tics. Findings are consistent with several studies in clinical assessed adult samples which have shown that the tic-related OCD can be distinguished as a subtype of OCD. These adults are more likely to report obsessions involving a need of symmetry and compulsions involving touching, starting and counting. There are also evidence that the tic-related OCD may be less likely to monotherapy with a selective serotonin reuptake inhibitor. Another way to understand this disorder is subtyping symptoms using factorial analysis. Several authors have proposed at least four subtypes or factors (washers, hoarders, checkers and sexual/religious symptoms). Some studies with children and adolescents have shown limitations to conduct a factorial analysis, although some others with better methods have showed similarity between OCD symptoms dimensions structure in children and adults.

The etiology of OCD is not clear, but the evidence in familiarity, segregation analysis and twins studies have established the role of genetics in the cause factors and is considered as a complex genetic disorder. Twin studies find a high concordance rate for monozygotic twins (53-87%) and dizygotic twins (22-47%). The prevalence of OCD is higher among first degree relatives of affected subjects, early-onset OCD has a higher rate of first degree relatives with TOC. Association studies with candidate genes have been done in early-onset OCD but significant results have not been replicated.

¹ Clínica del Trastorno Obsesivo Compulsivo, Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

² Clínica de la Adolescencia, Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

³ Departamento de Fomento a la Investigación Clínica, Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Dr. Luis Vargas Álvarez. Clínica del Trastorno Obsesivo Compulsivo, Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, Calz. México-Xochimilco 101, Tlalpan, 14370, México, D.F. Tel: 5655 2811 ext 359, Fax: 5513 3722. E-mail: drluisvargasalvarez@yahoo.com.mx

Recibido: 5 de diciembre de 2007. Aceptado: 16 de enero de 2008.

Another etiologic aspects that have been studied and have helped in the comprehension of some types of pediatric OC symptoms are the focal cerebral lesions in basal ganglia and the symptoms occurrence related to immune response against Group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS). Cerebral focal lesions are rare and involve basal ganglia, which evoke obsessive-compulsive symptoms. According to immune response to GABHS infections, data support the basis of an immune role of OC symptoms with or without tics, because of the symptoms appearance and exacerbation associated to the recent infection. This disorder is named PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatry Disorders Associated with Streptococcal Infections). The PANDAS syndrome considers five clinical criteria: prepubertal onset, neurological abnormalities including motor hyperactivity and clumsiness, temporal relation with Group A beta-hemolytic streptococci, episodic course of severity and OCD or tics symptoms. The dramatic nature of the onset of symptoms and the rapid resolution with immune-based therapy is well described versus gradual resolution and onset on more typical OCD cases. In fact OCD symptoms cases are more often male, younger and have a very high rate of disruptive behavior and tics disorders. Although Sydenham chorea is proposed as a medical model for the PANDAS syndrome, the hypothesis mechanism of immune complex disease in basal ganglia remains unproven. In brief, studies do not support the routine use of immunomodulatory agents and even less clear is the use of antibiotic prophylaxis but current practice should include assessment for GABHS including throat cultures in all young patients with abrupt onset or exacerbation of OCD or tics symptoms.

Clinical and basic investigation studies have elucidated that the OCD neuropathology includes the cortical-striata-talamic-cortical pathways, those implying serotonin and dopamine, GABA and glutamate dysfunction. Several studies supported the hypothesis that the serotonin neurotransmitter system plays a crucial role in OCD. First, the administration of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) was demonstrated to be more effective than that of noradrenergic reuptake inhibitors in the treatment of OCD. To date all SSRIs in patients with OCD have been found to be more or less effective for the treatment.

Several neuroimaging studies have shown differences and abnormalities in OCD patients. Abnormalities in the prefrontal cortex are believed to be involved in causing obsessive-compulsive symptoms. Although the ventral prefrontal cortex was previously more implicated in the pathogenesis of OCD, dorsolateral prefrontal cortex plays a critical role too. Bilateral reduction volume in basal ganglia caudate nucleus and structural changes in basal ganglia have been reported in OCD juvenile onset in axial tomography. In MR there are reports of frontal cortex, cingulate gyrus and lenticular nucleus abnormalities. Positron emission tomography studies have shown hypermetabolism in the orbitofrontal cortex, anterior cingulate gyrus and head of caudate nucleus and finding evaluating OCD adolescent onset reported increase hypermetabolism in left orbitofrontal, right sensory-motor regions, anterior cingulate gyrus and bilateral prefrontal cortex.

Pediatric OCD is a severe, chronically disabling illness with a broad scope of active research into this subject. Epidemiologic, genetic and neurobiologic advances have contributed to increase treatment strategies and characterization of early onset OCD.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, children and adolescents, diagnoses, etiology.

RESUMEN

El trastorno obsesivo compulsivo se ha reportado en los últimos tiempos con mayor prevalencia en la edad pediátrica que lo reportado anterior-

mente, esto se debe probablemente a una mejor caracterización de su presentación en niños y adolescentes y al desarrollo de mejores métodos de evaluación. Los criterios diagnósticos son los mismos para niños, adolescentes y adultos. Debido a su bajo nivel de conciencia, los niños pueden no considerar sus obsesiones como exageradas o ilógicas por lo que el DSM-IV no incluye este criterio en este grupo de edad. Aunque hay muchas similitudes sintomáticas a distintas edades, también hay importantes diferencias que convierten este padecimiento en un reto diagnóstico y de tratamiento en el TOC de inicio temprano. La prevalencia del TOC pediátrico se ubica en un rango de 2% a 4%, con una predominancia de los hombres en relación a las mujeres. En México aún no se cuenta con estudios que confirmen estas cifras en esta forma de presentación pediátrica. Frecuentemente los niños, más que los adolescentes y los adultos, pueden presentar conductas compulsivas, sin un componente obsesivo, lo cual probablemente se asocie al desarrollo cognitivo. Los síntomas obsesivos y compulsivos presentan diferencias en el contenido de acuerdo al grupo etario. Las obsesiones más comunes en el TOC de inicio temprano son las relacionadas a la contaminación y gérmenes con compulsiones relacionadas a lavado y revisión. Otras obsesiones frecuentes son el temor a dañar a otros. Se ha identificado que los adolescentes presentan con mayor frecuencia obsesiones sexuales o religiosas y, junto con los niños, más obsesiones agresivas y compulsiones de atesoramiento que los adultos.

Por sus características el TOC de inicio en la infancia ha dado pauta a diversas clasificaciones, como son la presencia comórbida de tics y la agregación familiar con más de un integrante con el padecimiento. Algunos estudios han reportado diferencias entre los niños que padecen TOC con tics *versus* aquellos sin tics, como es la mayor frecuencia de rituales de repetición sin contexto de evitación al daño y menor frecuencia de síntomas relacionados con contaminación/lavado. Otra forma de clasificación que en la actualidad ha permitido la subdivisión del TOC en subtipos se ha apoyado en el análisis factorial, donde se han identificado subtipos en adultos y recientemente en niños y adolescentes con consistencia entre autores. Los subtipos propuestos son: lavado/contaminación, simetría/orden, obsesiones sexuales/religiosas y atesoramiento. Respecto de las hipótesis etiológicas, las evidencias de agregación familiar y los estudios en gemelos han esclarecido el importante papel genético de este trastorno. Otras teorías biológicas no genéticas para el TOC que se han considerado son las lesiones cerebrales focales y secuelas inmunes generadas por infecciones con el estreptococo beta-hemolítico del grupo A que podrían explicar alguna proporción de los individuos con TOC. Diversas líneas de investigación han evidenciado que la neuropatología del TOC se encuentra en el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, donde están implicadas la disfunción de la dopamina, la serotonina, el glutamato y el GABA. Particularmente existe evidencia sobre la serotonina, dada la amplia utilización y probada efectividad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento del TOC. Los estudios electrofisiológicos y con potenciales relacionados con eventos (PREs) han sido limitados en adultos y no hay reportes en población pediátrica. Por medio de estudios de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC), se ha reportado: disminución de volumen bilateral en el núcleo caudado y cambios estructurales en los ganglios basales ante sintomatología obsesivo-compulsiva durante la adolescencia. La tomografía por emisión de positrones (TEP) en adultos ha sugerido un incremento en el metabolismo del giro orbital y la cabeza del núcleo caudado, mientras que en sujetos con una edad de aparición en la adolescencia se ha reportado un incremento en el metabolismo en regiones orbito-frontal izquierda, sensorio-motor derecha, giro del cíngulo anterior y prefrontal bilateral.

Palabras clave: Trastorno obsesivo-compulsivo, niños y adolescentes, diagnóstico y etiología.

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) ha sido un tema de interés dentro de la psiquiatría infantil y de la adolescencia, ya que al igual que para la edad adulta, representa un padecimiento con importantes implicaciones en el funcionamiento social, escolar y familiar. Debido a la frecuente pobre introspección y alta comorbilidad en estos grupos etarios, el diagnóstico y el tratamiento se convierten en un gran reto clínico. Este trastorno se presenta de manera frecuente en la edad pediátrica entre los siete y doce años con una media a los trece años, aunque se han reportado casos en edades más tempranas.^{1,2} En el pasado el TOC de inicio en la infancia se consideraba poco frecuente, pero ahora se sabe que hasta un tercio de los sujetos adultos iniciaron los síntomas en la infancia.³ La prevalencia del TOC en niños abarca un rango entre el 1% al 4% según varios reportes en otros países, similar que en adultos.^{4,5} En México, se ha reportado una prevalencia de 2.3% en población clínica adulta la cual es similar a lo reportado en la bibliografía internacional, y de 1.4% en comunidad a lo largo de la vida.^{6,7} Hasta el momento no existen datos específicos para TOC sobre población pediátrica en nuestro país.

Aunque los criterios diagnósticos del TOC son los mismos que en los adultos, en la edad pediátrica pueden existir algunas particularidades, hoy día el diagnóstico es enteramente clínico, no son indispensables los estudios de laboratorio o gabinete. Los criterios del DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Fourth Edition-Text Review) de la Asociación Psiquiátrica Americana, requieren que la presencia de obsesiones y compulsiones cause deterioro en términos de marcada disfunción, tiempo consumido (más de una hora por día) o interferencia significativa en la vida cotidiana, académica y funcionamiento social. Por su baja conciencia cognitiva, el criterio que establece reconocer los síntomas como exagerados o irracionales no es aplicable en población pediátrica.⁸

Las prevalencias con estos criterios no representan a todo el espectro sintomático, el cual puede ser considerablemente más alto como lo muestran Apter y colaboradores en una muestra de 861 adolescentes, en quienes la prevalencia en el curso de la vida para el TOC fue de 2.3%, mientras que la prevalencia a lo largo de la vida de solamente síntomas obsesivos o compulsivos (SOC) fue relativamente alta; como imágenes intrusivas (6%), pensamientos no placenteros (8%), atesoramiento (29%), acciones repetitivas (27%), urgencia de repetición (30%), rituales (34%), orden (49%) y extrema limpieza (72%). Hasta 20% de los sujetos que reportaron dichos síntomas consideraron a los mismos como absurdos, sólo 8% reportó utilizar más de una hora al día en ellos y únicamente 3.5% los consideró como usualmente o siempre angustiantes.⁹

A diferencia de los adolescentes, los niños pueden presentar compulsiones sin la percepción de un componente

mental, es decir que puede no acompañarse de obsesiones. Esto puede deberse a la inmadurez cognoscitiva que presentan los niños y que no les permite reconocer sus obsesiones como ideas recurrentes y que les causan malestar o porque el contenido de las mismas les causa temor.^{4,10,11} Al igual que las obsesiones, las compulsiones son percibidas frecuentemente como innecesarias, excesivas, forzadas e involuntarias. Los niños que presentan compulsiones, elaboran a menudo una gran variedad de reglas precisas en cuanto a la cronología, el orden, la duración o el número de repeticiones de sus actos.¹ Al evaluar la sintomatología de acuerdo al grupo de edad, se ha reportado que los niños y adolescentes presentan con mayor frecuencia obsesiones de agresión y daño (63% y 69%, respectivamente) a diferencia de los adultos (31%). Los adolescentes presentan obsesiones de contenidos religiosos y sexuales más frecuentemente (36%) que los niños y adultos (15% y 10%, respectivamente para las religiosas y 11% y 24% para las sexuales). En cuanto a las compulsiones, se ha observado el atesoramiento hasta en 30% y 36% para niños y adolescentes, respectivamente, más que en adultos (18%). Como plantean algunos autores apoyados en la teoría del apego, esto podría explicar las diferencias de acuerdo con el desarrollo del individuo.¹⁰ Es importante señalar que algunos niños y adolescentes desarrollan obsesiones y rituales como parte normal del desarrollo, el hecho que estas conductas generen deterioro en el funcionamiento las excluye de un desarrollo normal y deberán ser objeto de evaluación clínica detallada.¹² Respecto del curso del trastorno en esta población, una revisión de ocho estudios (n=208) reportó cronicidad en la mayoría de los sujetos, y se encontró que en promedio 50% (23% a 70%) continuaban cumpliendo con los criterios diagnósticos de TOC a siete años (rango 2 a 22 años) de seguimiento.¹³ Un metaanálisis más reciente estudió la persistencia y los predictores del TOC en niños y adolescentes; el cual mostró una persistencia del diagnóstico en 41% de los sujetos. Los predictores para dicha persistencia fueron una aparición temprana del trastorno y la larga duración del mismo. Tanto los trastornos comórbidos con el TOC en niños y adolescentes como un tardío inicio de tratamiento son factores de mal pronóstico.²

SUBTIPOS CLÍNICOS

Los individuos con TOC pueden clasificarse de distintas formas. Una de ellas puede ser con respecto a la comorbilidad, particularmente la presencia de un trastorno por tics, donde pueden ser divididos en dos grupos: aquellos con un trastorno por tics y/o historia familiar de un trastorno por tics y aquellos que no presentan alguno de estos componentes.^{14,15} Múltiples fuentes de datos apoyan este fenotipo de TOC relacionado con los tics al valorar diferencias entre niños con TOC y tics, entre aquellos sin

tics. Niños con TOC y tics tienden a presentar mayor presencia de rituales conductuales sin el contexto de evitación al daño, así como menor frecuencia de obsesiones de lavado/contaminación que aquellos niños con TOC sin tics. Se han reportado hallazgos similares en adultos con TOC y tics que muestran características específicas como: un perfil sintomático de obsesiones de simetría, agresivas o sexuales con compulsiones de verificación y de orden, índice de género con mayor proporción hombre/mujer y una respuesta menor al tratamiento con un solo ISRS.^{14,16-18}

Los individuos con TOC también pueden ser clasificados de acuerdo con la presencia de agregación familiar, ya que en particular el TOC de inicio temprano es altamente familiar, lo que sugiere un subtipo específico con características peculiares como la comorbilidad, historia familiar psiquiátrica¹⁹ y la distribución del género, los hallazgos han sido consistentes en varios estudios determinando predominancia de los hombres sobre las mujeres.^{20,21} Los sujetos con TOC de inicio en la infancia manifiestan un deterioro importante en varias áreas funcionales y aun mayor deterioro cuando llegan a la edad adulta sin tratamiento, a diferencia de quienes inician el padecimiento en edad más tardía. Al estudiar el impacto del TOC en el área escolar, social y familiar, Piacentini et al encontraron que los dos problemas más frecuentes relacionados con el TOC fueron: una mala concentración en la escuela y una baja habilidad para concluir tareas. De un total de 151 niños y adolescentes con TOC, cerca de 90% tenía al menos disfunción en alguna área evaluada y al menos la mitad tenía problemas escolares, sociales y familiares. Los padres reportaron mayor disfunción en casa y escuela que los propios niños.²²

Otra clasificación por subtipos se ha basado en las correlaciones clínicas entre categorías específicas de obsesiones y compulsiones. Varios autores han propuesto subtipos específicos tras establecer correlaciones de síntomas obsesivos compulsivos utilizando un análisis factorial. De éstos el primero fue Leckman, quien describió cuatro subtipos o factores importantes: 1. obsesiones sexuales, agresivas, religiosas y somáticas con revisión, 2. simetría con orden, 3. contaminación con limpieza o lavado, y 4. atesoramiento. Observó que la comorbilidad de un trastorno crónico de tics, se asoció con el primero y segundo de los factores.¹⁵ Otros autores han encontrado factores o subtipos muy similares; los subtipos contaminación/limpieza, atesoramiento/atesorar, obsesiones sexuales o religiosas y revisión son los más consistentes.²³⁻²⁶ Por medio de los factores propuestos por Leckman, Masi et al, se observó en un seguimiento de 94 niños y adolescentes, que aquellos que presentan obsesiones de contaminación y compulsiones de lavado presentaban menor gravedad y disfunción que otros subtipos de TOC determinando la severidad con escalas como el Yale-Brown para niños y adolescentes (CY-BOCS) y escalas de disfunción como las de Impresión Clínica Global y de Evaluación Global para Niños (CGI y CGAS

en sus siglas en inglés respectivamente). Al igual que Leckman, aquellos con subtipo de obsesiones sexuales, agresivas y de revisión, así como simetría/orden tuvieron mayor comorbilidad con tics.²⁷ En otro estudio en niños y adolescentes tras clasificar por rango de severidad y respuesta al tratamiento con la escala CY-BOCS, se realizó un análisis de agrupamiento donde se identificaron cinco grupos caracterizados por: 1. rituales mentales, tocar y ordenar, 2. contaminación/limpieza, 3. supersticiones, 4. obsesión con revisión y confesión y 5. preocupaciones somáticas. Este análisis de agrupamiento estableció sub-muestras de sujetos donde todos comparten síntomas, a diferencia del análisis factorial que agrupa síntomas que se presentan en conjunto más que lo esperado por el azar.²⁸

Son varios los estudios de análisis factorial realizados en población pediátrica recientemente; uno de ellos, con una muestra pequeña (n=73) para este tipo de análisis como para considerar los resultados concluyentes.²⁹ Otro estudio con una muestra más grande (n=130) reportó 4 factores que explicaban 58% de la varianza, con similitudes a los reportes en adultos con: 1. obsesiones sexuales y agresivas, 2. obsesiones con compulsiones supersticiosas y atesoramiento, 3. orden y 4. preocupaciones somáticas; debe resaltarse que en este estudio se usó una versión distinta de la escala de CY-BOCS, que incluyó conductas supersticiosas, juegos o rituales.³⁰ Steward et al reportaron cuatro factores que explicaban el 60% de la varianza (más alto aun que algunos de los estudios en adultos): 1. simetría/orden, repetición, revisión; 2. contaminación, agresión, somáticas/limpieza; 3. atesorar y 4. obsesiones sexuales y religiosas, los cuales han sido frecuentemente observados en adultos, sugiriendo una consistencia interna central del TOC a través del curso del ciclo vital.³¹

ETIOLOGÍA

La etiología del TOC ha sido explicada por medio de teorías biológicas, dentro de las cuales el gran avance en materia de genética y genómica ha aportado nuevas evidencias para sustentar las hipótesis de su origen biológico. Actualmente existe una gran evidencia de que el TOC tiene bases genéticas con riesgo de agregación familiar y heredabilidad. Los estudios en gemelos que delimitan las influencias ambientales y genéticas, reportan concordancia para TOC desde el 53% a 87% en monocigotos y 22% a 47% para dicigotos.³² Cuando el fenotipo es ampliado para incluir los SOC, los índices de concordancia aumentan para ambos grupos respectivamente. Esta transmisión incompleta en los gemelos monocigóticos, indica que otros factores, como los ambientales, influyen en el desarrollo del TOC.^{33,34} Como ya se comentó, la transmisión familiar es alta en relación a menor edad de inicio, así como cuando existe comorbilidad con tics, síndrome de Gilles de la

Tourette u otros de los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (EOC).³⁵ La prevalencia de diagnóstico de TOC se ha reportado del 10% a 12% en familiares de primer grado de aquellos con TOC de inicio temprano *versus* 2% a 3% de sujetos sanos.^{3,36} Al respecto, Lenane et al. reportaron en 1990 que 30% de 46 adolescentes con TOC tuvieron un pariente de primer grado con TOC.³⁷ Esta familiaridad es aún más alta si se incluye TOC subclínico como reportó Riddle en un estudio con niños y adolescentes con TOC, donde encontró que 20% tenía un familiar con diagnóstico de TOC y 55% algún familiar con SOC o TOC subclínico. Aquellos niños con un subtipo de TOC no-familiar presentan otro tipo de trastornos como por ejemplo: autismo, trastornos disruptivos de la conducta y trastornos del aprendizaje entre otros.²¹ Existen diversos estudios basados en sujetos con inicio temprano como un subtipo particular, donde se ha buscado establecer mayores evidencias con estudios de ligamiento o de asociación con genes candidatos del sistema serotoninérgico y dopaminérgico, sin embargo estas investigaciones requieren ser reproducidas.^{20,32,34,38-41}

Por otro lado, se han documentado dos teorías biológicas no-genéticas para el TOC: las lesiones cerebrales focales y las secuelas autoinmunes generadas por infecciones por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EBHGA). Las lesiones cerebrales focales asociadas con síntomas del TOC son raras y usualmente involucran a los ganglios basales⁴² que, en conjunto con estructuras talámicas y corticales, se han considerado el sustrato anatómico de los SOC.⁴³⁻⁴⁶ Una contribución para comprender la etiología del TOC proviene de estudios realizados en niños que padecían corea de Sydenham, trastorno que se caracteriza por movimientos involuntarios que aparecen, en algunas ocasiones, posteriormente a infecciones EBHGA y que se semejan o pueden ser considerados como tics. Se ha reportado presencia de TOC en niños que padecen corea de Sydenham, la cual aparece entre los tres y catorce años en coincidencia con la edad frecuente de aparición del TOC de inicio temprano y los trastornos de tics.^{47,48} Se ha postulado, a su vez, que una respuesta inmune anormal al EBHGA juega un papel importante en la etiología del desarrollo del TOC o de los trastornos por tics en algunos niños que no habían padecido corea de Sydenham, por lo que se les denominó PANDAS por sus siglas en inglés (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal).⁴⁷ El síndrome PANDAS considera la presencia de cinco criterios clínicos: 1. presencia de TOC y/o tics de acuerdo al DSM-IV; 2. inicio pre-puberal; 3. anormalidades neurológicas como hiperactividad motora; 4. relación temporal con infección por EBHGA y 5. curso episódico de la severidad de los SOC o tics. El inicio súbito y dramático de los síntomas con una resolución rápida con inmunoterapia se ha documentado en muchos casos de PANDAS, a diferencia de una resolución gradual en aquellos casos de TOC pediátrico típico. Frecuentemente los

casos con SOC son varones jóvenes con alta frecuencia de conducta disruptiva y tics. En general, no se recomienda el uso rutinario de agentes inmunomoduladores y aún menos el uso de antibióticos profilácticos. Pero sí se recomienda incluir en la práctica clínica una evaluación completa que incluya cultivo faringeo ante el inicio súbito o exacerbación de los SOC.⁴⁸

FISIOPATOLOGÍA

Existe evidencia de que la serotonina (5-HT) es uno de los neurotransmisores involucrados en el TOC; esto se ha demostrado mediante la utilización de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), que han sido los fármacos más efectivos en el tratamiento del TOC; también se ha observado una disminución en las concentraciones del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo y esto se ha correlacionado con una pobre respuesta clínica a los ISRS; finalmente se ha observado que algunas sustancias que incrementan la transmisión serotoninérgica, como el L-triptofano y el litio, han dado resultados óptimos en pacientes resistentes al tratamiento.^{49,50}

Otro neurotransmisor involucrado es la dopamina. Se han realizado estudios mediante tomografía por emisión de positrones donde el metabolismo de los ganglios basales se encuentra aumentado en personas con TOC; de ahí que los antagonistas del receptor dopaminérgico se han utilizado en pacientes que no han respondido de forma adecuada al tratamiento con ISRS. Debe enfatizarse que tanto la fluoxetina como la clorimipramina, ISRS clásicos, ejercen también acciones sobre la dopamina.⁴⁹ Diversas líneas de investigación han evidenciado que la neuropatología del TOC se encuentra en el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, en donde está implicada la disfunción de la dopamina, la serotonina, el glutamato y el GABA. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el Sistema Nervioso Central y actúa en dos tipos de receptores: ionotrópicos (iGluR) y metabotrópicos (mGluR). Los receptores ionotrópicos son canales iónicos, permeables a cationes y existen tres familias: NMDA, AMPA y kainato; los receptores metabotrópicos son proteínas G que modifican la excitabilidad neuronal y glial. Existe una hipótesis glutamatérgica que propone que los pacientes con TOC presentan hiperactividad en las neuronas glutamatérgicas.³³

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Diversos estudios han mostrado también anormalidades en el electroencefalograma (EEG) en pacientes con TOC, siendo la más común la presencia de actividad lenta, lo que ha sido corroborado con análisis de frecuencia. Por medio del EEG, se ha reportado la existencia de subgrupos

en pacientes con TOC, uno de los cuales presenta exceso de actividad theta de predominio fronto-temporal y otro con incremento de actividad alfa. Al evaluar estos datos como predictores de tratamiento se observó que hasta 80% de los sujetos del primer grupo no respondió con un ISRS mientras que el mismo porcentaje del segundo grupo sí respondió.⁵¹ También se ha estudiado este trastorno con potenciales relacionados con eventos (PRE's), pero no se encontraron estudios realizados en población pediátrica.

NEUROIMAGEN Y ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS

Diversos estudios con neuroimágenes en adultos han evidenciado mayor actividad metabólica o activación cerebral en el núcleo caudado.^{43,45} Se observó con tomografía axial computarizada (TAC) en adolescentes y adultos con TOC cuya aparición del trastorno fue durante la adolescencia, un alargamiento de los ventrículos cerebrales, independientemente de la edad, el sexo, la duración y el tipo de síntomas, aunque no se reportaron mediciones del estriado.⁴ Otras áreas que se han relacionado con el TOC han sido la corteza prefrontal ventral y el giro cingular^{43,45} donde estudios en pacientes pediátricos señalan anomalías volumétricas, esta alteración tendría impacto en la habilidad de inhibir respuestas emocionales inapropiadas al contexto, llevando al sujeto a realizar conductas inapropiadas.⁵³ Utilizando la resonancia magnética, Gilbert⁵⁴ reportó incremento del volumen talámico en 21 pacientes pediátricos con TOC versus controles sanos. Los pacientes con TOC fueron tratados por 12 semanas con ISRS (paroxetina) y se observó una disminución significativa del volumen talámico, comparable a los controles. Este hallazgo no pudo ser repetido tras el tratamiento con terapia cognitivo conductual.⁵³ En una investigación que utilizó exámenes espectroscópicos de resonancia magnética, se estudió la corteza anterior del cíngulo en niños con TOC y niños con trastorno depresivo mayor (TDM) no comórbidos entre sí; se observó que las concentraciones de glutamato en la corteza anterior del cíngulo estaban disminuidas en 15.1% en los pacientes con TOC y en 18.7% en los pacientes con TDM, comparados con los controles; las concentraciones no fueron significativamente diferentes entre los pacientes que presentaban TOC y los que presentaban TDM.⁵⁵ La tomografía por emisión de positrones (TEP) se ha convertido en una poderosa herramienta para entender el TOC. En 1989 Swedo utilizó dicha técnica de imagen en 18 sujetos con TOC (sin comorbilidad con otros trastornos ansiosos o afectivos) y con una edad de aparición en la adolescencia comparados por pares por edad y sexo con controles sanos para comparar el flujo cerebral en la sustancia gris cortical y las áreas cerebrales regionales. Mostró incremento en el metabolismo de la glucosa en regiones órbita-frontales

izquierda, sensorio-motor derecha, así como en el giro del cíngulo anterior y prefrontal bilateral; lo cual, correlacionado con la evaluación clínica de los pacientes con TOC, mostró una relación entre actividad metabólica, SOC y ansiedad, los cuales fueron evaluados antes e inmediatamente después del PET.⁴⁴

CONCLUSIONES

La presentación del TOC en niños y adolescentes ha evidenciado particularidades que han contribuido a reconocer al inicio temprano como un subtipo de este trastorno. Éste continúa representando un importante problema de salud pública por ser de los trastornos ansiosos más incapacitantes en cualquier grupo de edad. Así mismo, su estudio de acuerdo con los diferentes subtipos consistentes para cualquier grupo de edad y su caracterización fenomenológica, fisiopatológica y genética permitirán seguramente estrategias terapéuticas más específicas y eficaces.

REFERENCIAS

1. Rapoport J. Childhood obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;53:11-16.
2. Stewart S, Geller D, Jenike M. Long term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:4-13.
3. Pauls D, Alsobrook J, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
4. Riddle M. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescent. *Br J Psychiatry* 1998;173(supl 35):91-96.
5. Weissman M, Bland R, Canino G. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;(supl 55):5-10.
6. Nicolini H, Orozco B, Giuffra L. Age of onset, gender and severity in obsessive-compulsive disorder. A study on a Mexican population. *Salud Mental* 1997;20:1-4.
7. Caraveo-Anduanga J, Colmenares B, Saldivar H. Morbilidad psiquiátrica en la Ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental* 2000;22:62-67.
8. American Psychiatry Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR). Washington: Masson; 1995.
9. Apter A, Fallon T, King R et al. Obsessive-compulsive characteristics: from symptoms to syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:907-912.
10. Geller D, Biederman J, Faraone S, Agrant A, Craddock K et al. Developmental aspects of obsessive-compulsive disorder: Findings in children, adolescents and adults. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:471-477.
11. King R, Leonard H, March J. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(supl 10):27s-45s.
12. Leonard H, Goldberg E, Rapaport J, Cheslow D, Swedo S. Childhood rituals: normal development or obsessive-compulsive symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:17-23.
13. Geller D, Biederman J, Jones J, Parrk k, Schwatz S et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:420-427.
14. Du Toit P, Van Krandenburg J, Niehas D, Stein D. Comparisons of ob-

- sessive-compulsive disorder patients with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorder used a structured clinical interview. *Compreh Psychiatry* 2001;42:291-300.
15. Leckman J, Gice, D, Boardman J, Zhang H, Vitale A et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(7):911-917.
 16. Bienvenu O, Samuels J, Riddle M, Hoehn-Saric R, Liang K, et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: A results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000;48:287-293.
 17. Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders: An overview. *Psychiatric Ann* 1993;23:355-358.
 18. McDougle C, Goodman W, Price L. Dopamine antagonists in Tic-related and psychotic Spectrum Obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55 3(supl):24-31.
 19. Lensi PG B, Corredú G, Ravagli S, Kunovac J, Akiskal H. Obsessive-compulsive disorder. Familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *British J Psychiatry* 1996;169:101-107.
 20. Hanna G, Veenstra-Vanderweele J, Cox N. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002;114:541-552.
 21. Riddle M, Scahill L, King R, Hardin M, Towin K et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *Am J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-772.
 22. Piacentini J, Bergman L. Obsessive-compulsive disorder in children. *Psychiatry Clin North Am* 2000;23:519-533.
 23. Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3 supl):18-23.
 24. Khann S, Kaliaperumal V, Channabasavanna S. Cluster of obsessive-compulsive phenomena in obsessive-compulsive disorder. *British J Psychiatry* 1990;156:51-54.
 25. Lochner C, Stain D. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A literature review. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:113-132.
 26. Mataix-Cols D, Rauch S, Manzo P, Jenike M, Baer L. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatrica Scand* 2000;102:199-202.
 27. Masi G, Millepiedi S, Mucci. A naturalistic study of referred children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:673-681.
 28. Ivarsson T, Valderhaug R. Symptom patterns in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2006;44:1105-1116.
 29. Delmore R, Bille A, Betancur C, Mathieu F, Cahabane N et al. Exploratory analysis of obsessive-compulsive symptom dimensions in children and adolescents: A prospective follow-up study. *BMC Psychiatry* 2006;6:1.
 30. McKay D, Piacentini J, Greisberg S, Graae F, Jaffer M et al. The structure of childhood obsessions and compulsions: Dimensions in an outpatient sample. *Behav Res Ther* 2006;44:137-146.
 31. Stewart E, Rosario M, Brown T, Carter A, Leckman J et al. Principal components analysis of obsessive-compulsive disorder symptoms in children and adolescents 2007;61:285-291.
 32. Hemmings S, Kinnear C, Lochner C et al: Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: Investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2003;128:175-182.
 33. Delmore R, Krebs M, Chabane F. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport* 2004;15(4):699-702.
 34. Hemmings S, Stein D. The current status of association studies in obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Clin N Am* 2006;29:411-444.
 35. Grados MA, Riddle M, Samuels J, Liang K, Hoehn-Saric R et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry* 2001;50:559-565.
 36. Nestadt G, Samuel S, Riddle M, Bienvenu O, Liang K et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-363.
 37. Lenane M, Swedo S, Leonard H, Pauls D, Sceery W et al. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-412.
 38. Dickel D, Veenstra-Vanderweele J, Chiu BN, Wu X, Fischer D et al. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:322-329.
 39. Hanna G. Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;45:19-27.
 40. Van Grootheest D, Barteles M, Cath D, Beekman A, Hudziak J et al. Genetic and environmental contributions underlying stability in childhood obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 2007;61:308-315.
 41. Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Gellerf et al. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7:1054-1057.
 42. Berthier M, Kulievsky J, Goronell A, Heras J. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 1992;49:362-368.
 43. Pujol JMC, Alonso P, Cardoner N, Menchon J, Deus J et al. Mapping Structural Brain Alterations in Obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:720-730.
 44. Swedo S, Schapiro M, Grady C, Cheslow D, Leonard H et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:518-226.
 45. Witheside S, Port J, Abramowitz J. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimag* 2004;132:69-79.
 46. Zohar J, Insel T, Berman T, Foa E, Hill J et al. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation for central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:505-510.
 47. Swedo S, Rapaport J, Cheslow D, Schapiro M, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989;146:246-249.
 48. Swedo S. Sydenham's chorea A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *J Am Med Assoc* 1994;272:1788-1791.
 49. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: A Review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:127-137.
 50. Towbin K, Riddle M. Obsessive-compulsive disorder. Child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1991;p.685-695.
 51. Prichep L, Mas F, Hollander E, Liebowitz M, John E et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Res* 1993;50:25-32.
 52. Behar D, Rapoport J, Berg C, Denckla M, Mann L et al. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:363-369.
 53. Rosenberg D, Benazon N, Gilbert A, Lorch E, Moore G. Thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:294-300.
 54. Gilbert A, Moore G, Keshavan M, Paulson L, Narula V et al. Decrease thalamic volumes of pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:449-456.
 55. Rosenberg D, Mirza Y, Russel A. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and mayor depression vs healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1146-1153.