

**SPECT cerebral de neuroactivación con
torre de Hanoi en el estudio del trastorno
obsesivo compulsivo**

Alejandro Fernández León

TESIS DOCTORAL

2003

**SPECT cerebral de neuroactivación con
torre de Hanoi en el estudio del
trastorno obsesivo compulsivo**

Alejandro Fernández León

L'Hospitalet de Llobregat

2003

"¿De dónde viene esa llamada? ¿Qué me pasa, que todos los ruidos me aterran? ¿Qué manos tengo aquí? Ah! me sacan los ojos. El océano entero del gran Neptuno, ¿lavará y limpiará esta sangre de mis manos? No, más bien mis manos dejarán encarnado el multitudinario mar, haciendo rojo el verde"

**HAMLET,
Acto Segundo. Escena II.
WILLIAM
SHAKESPEARE**

Según una leyenda, en la ciudad de Hanoi los monjes de un templo tenían que mover una pila de 64 discos de un lugar a otro. Los discos eran frágiles; solamente era posible mover un disco a la vez, y no se podía colocar un disco más grande sobre uno más pequeño. Además, había solamente una parte del templo (aparte del lugar original y la última destinación) suficiente sagrada para meter una pila de discos.

Con la ayuda de esta tercera parte sagrada del templo, los monjes empezaron a mover los discos desde la pila original hacia la pila nueva, siempre manteniendo las pilas con los discos más grandes abajo, y los más pequeños arriba..

Se dice que antes de que los monjes pudieran hacer la jugada final y rehacer la pila nueva en el nuevo lugar, el templo se convertiría en polvo y se terminaría el mundo.

<http://www.rialto.k12.ca.us/frisbie/mathfair/hanoilegendspanish.html>

Tesis Doctoral
Departament de Medicina
UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIRECCIÓ

Dr. Josep Martín Comín

TUTORÍA

Prof. Dr. Miguel Ramos Márquez



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Divisió de Ciències de la Salut
Departament de Medicina

Hospital Clínic
Facultat de Medicina
Casanova, 143
08036 Barcelona
Tel: 93 323 7668

Miguel Ramos Márquez, Professor Titular de Medicina de la Universitat de Barcelona i
Josep Martín Comín, Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que el treball "**SPECT CEREBRAL DE NEUROACTIVACIÓN CON TORRE DE HANOI EN EL ESTUDIO DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO**", realitzat sota la nostra direcció per **Alejandro Fernández León**, reuneix les condicions necessàries per a la seva presentació i defensa davant del tribunal corresponent per optar al grau de Doctor.

El que es fa constar als efectes oportuns a Barcelona a 13 de març de 2003.

Prof. Miguel Ramos Márquez

Dr. Josep Martín Comín

PRÓLOGO

Durante los años 1997 y 1998 se llevó a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Bellvitge un proceso de optimización de la técnica de tomografía de emisión de fotón único o "single photon emission computerized tomography" (SPECT) haciendo especial hincapié en los estudios de cerebro.

Una de las bases de la práctica del SPECT cerebral es el control de calidad de los equipos. Durante la fase de optimización de la técnica aparecieron en el Real Decreto (RD) 1841/1997 (BOE 1997) los procedimientos y requisitos necesarios para el control de calidad en medicina nuclear. Se definieron entre otros los parámetros de la calibración y control de calidad de las gammacámaras y las pruebas mínimas para el control del equipamiento utilizado en medicina nuclear *in vivo*. Según las especificaciones del RD, se determinaron los controles periódicos cuya valoración se referirá en el texto de este trabajo. Este hecho repercutió notablemente en el aumento de calidad de las exploraciones y fue un aspecto decisivo en la optimización de la técnica de SPECT cerebral.

En otro orden de cosas, durante el periodo 1997-1998 se produjo en el ámbito clínico un notable incremento en la solicitud de estudios gammagráficos cerebrales, principalmente en la evaluación de las demencias. Otro aspecto creciente en interés pero de índole principalmente investigadora era la práctica de la prueba en los procesos psiquiátricos, iniciándose estudios

con pacientes depresivos y de valoración pre y postratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Teniendo en cuenta todos los aspectos antes referidos, se decidió iniciar un ensayo clínico, conjuntamente con el Servicio de Psiquiatría del hospital, que valorase las posibles diferencias de activación cognitiva mediante la prueba neuropsicológica de la Torre de Hanoi (TH) entre pacientes afectos de TOC y controles sanos. Se pretendía encontrar cambios en el patrón de activación de las diferentes áreas cerebrales entre los dos grupos, principalmente en las estructuras involucradas en el denominado circuito del TOC. Para ello era necesario disponer de una metodología muy estricta en la realización del SPECT cerebral, aspecto este que estaba en fase de implementación.

Con el fin de llevar a cabo el citado estudio clínico fueron necesarios tres requisitos previos: 1) la aprobación por parte del Comité Ético del hospital y por el Ministerio de Sanidad de un protocolo de ensayo clínico ya que se estudiaban pacientes y voluntarios sanos con un radiofármaco cuyo uso no era el habitual (**Anexos I y II**), 2) la financiación del estudio mediante la solicitud de una beca del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS) (**Anexo III**), y 3) la optimización previa de los aparatos y de la técnica empleados en la práctica del SPECT cerebral. Como ya se ha comentado, este último aspecto ya se estaba llevando a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear, pero se priorizó para intentar que los resultados obtenidos en el estudio del TOC fueran lo más válidos, reproducibles y óptimos posible teniendo en cuenta todos los factores que intervenían en la exploración.

El resultado final de la optimización y el estudio clínico de neuroactivación en pacientes con TOC dio lugar a la realización de este trabajo. La duración de esta investigación ha sido de cinco años debido a la meticulosidad del proceso de optimización y al elevado número de exploraciones (120) a pacientes y a voluntarios sanos.

Los resultados parciales de esta investigación han sido referidos en diversas comunicaciones a congresos y publicaciones (**Anexo XIV**) y los resultados finales constituyen la presente tesis doctoral.

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar quiero agradecer a mi mujer *Rosa* y a mis hijos *Álvaro* y *Jorge* su paciencia y ánimo; así como el perdón por todo el tiempo que no he pasado con ellos durante la elaboración de esta tesis doctoral.
- Al resto de la familia por su apoyo entusiasta a la consecución de la tesis, gracias.
- Gracias infinitas al *Dr. Josep Martín Comín* por su confianza y por el hecho de no limitarse a dirigir esta tesis. Me ha servido de dirección, apoyo y estímulo en la práctica totalidad de aspectos de mi vida profesional.
- A la *Dra. Pino Alonso* del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge tengo que agradecerle no sólo su muy considerable participación en el desarrollo del estudio clínico, sino su entusiasmo y colaboración en la idea original del mismo. Además ha resultado una excelente y paciente colega desde los puntos de vista profesional y personal.
- El *Dr. Rafael Puchal*, radiofísico del Servicio de Medicina Nuclear de Bellvitge ha participado de forma muy activa en todos los aspectos de esta tesis relacionados con el SPECT cerebral. Sus observaciones y revisión de gran parte de la tesis han resultado de inestimable valor.
- Gracias por todo al *Dr. David Mataix*, neuropsicólogo antes en Bellvitge y actualmente en Londres. Sus consejos y orientación han sido decisivos en la estructuración de este trabajo.
- Gracias al *Dr. Miguel Ramos*, jefe del Servicio de Medicina Nuclear de Bellvitge por la tutorización de la tesis doctoral y por su minuciosa revisión del texto de la misma.
- Quiero expresar un agradecimiento muy especial a los *residentes* del servicio de Medicina Nuclear de Bellvitge con los que he convivido más próximamente (*Dra. Montserrat Cortés*, *Dra. Ana Benítez*, *Dra. Virginia Vallejos* y *Dr. Antonio Muñoz*) por su colaboración y apoyo en muchas ocasiones no sólo moral sino físico.
- Muchas gracias al *personal de enfermería y auxiliares* del Servicio de Medicina Nuclear por su colaboración en la práctica de las exploraciones a pacientes y controles.

xii SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

- Gracias también a los *médicos adjuntos* del Servicio de Medicina Nuclear del hospital de Bellvitge.
- Un agradecimiento especial a los antiguos *supervisores de enfermería* del servicio (Carmen y Rafael).
- El *personal de secretaría* del servicio ha sido muy paciente y colaborador durante todo el estudio.
- Agradecimientos al *Dr. Manel Roca* por la monitorización del ensayo clínico y al *personal de laboratorio* de medicina nuclear por su experiencia y ayuda en la preparación del HMPAO.
- Gracias a *Serafín Muñoz* por fabricar físicamente la Torre de Hanoi y a *Azucena y Toni* por regalarnos el escáner justo en el momento adecuado.
- Muchas gracias al *Dr. Eduardo Garrido*, del flamante servicio de Medicina Deportiva del Hospital General de Catalunya por sus consejos y su apoyo en los momentos de desánimo.
- Expreso mi agradecimiento al *Servicio de Psiquiatría* del Hospital de Bellvitge, especialmente al *Dr. Menchón*, por su colaboración en este estudio. Su asesoramiento estadístico ha resultado crucial durante la tesis.
- Gracias al *Dr. Javier Pavía* del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona por sus valiosos consejos.
- Una alusión y agradecimiento especiales a todos los participantes del estudio (pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y voluntarios sanos) por haber cedido su tiempo y su comodidad en las exploraciones en las que fueron sometidos.
- Finalmente, gracias anticipadas a los miembros del tribunal que evaluará la presente tesis doctoral por su participación.

Este trabajo ha sido financiado mediante el importe de la beca 99/0634 del Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria) y por el laboratorio Amersham Health S.A.

ABREVIACIONES

ANOVA: "analysis of variance". Análisis de la varianza. Prueba estadística que analiza la varianza de una variable cuantitativa dependiente según un factor independiente. Se usa para probar la hipótesis de que las diferentes medias son iguales. Esta técnica es una extensión de la prueba *t de Student* para dos medias (ver más adelante)

C¹⁵O₂: dióxido de carbono marcado con oxígeno 15. Emisor positrónico.

¹¹C-glucosa (ó ¹¹C-desoxiglucosa): glucosa marcada con carbono 11. Emisor positrónico.

cols: colaboradores.

c/p: cuentas por proyección. Número de eventos detectados por la gammacámara en cada imagen adquirida.

cpm: cuentas por minuto. Expresión numérica de la tasa de conteo.

cps: cuentas por segundo. Expresión numérica de la tasa de conteo.

CV: coeficiente de variación porcentual. Medida que expresa la precisión de una medida independientemente de las magnitudes analizadas. Se calcula dividiendo la desviación estándar de la muestra entre su media aritmética y multiplicando el valor final por 100.

DSM-IV: "Diagnostic and statistical manual of mental disorders". Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales. Cuarta revisión.

EEG: electroencefalograma.

¹⁸F-FDG: fluorodesoxiglucosa marcada con flúor 18. Emisor positrónico.

FIS: Fondo de Investigación Sanitaria.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

FSCR: flujo sanguíneo cerebral regional. Media normalizada de actividad/área en cada una de las regiones cerebrales delimitadas mediante una región de interés.

FWHM: "full width at half maximum". Anchura integral a la mitad de la altura del perfil de actividad de un punto o una línea. Parámetro relacionado con la resolución espacial de un sistema de adquisición de imágenes. El perfil de actividad de un punto una vez adquirido aparece en forma de *mancha*. Este perfil de actividad determina la distancia a la que pueden estar dos puntos para ser detectados como separados. Esta distancia coincide -como criterio basado en la experiencia- con la citada anchura integral a la mitad de la altura.

HMPAO: hexametil-propilen amino oxima.

H₂¹⁵O: agua marcada con oxígeno 15. Emisor positrónico.

IAR: índice de actividad regional. Índice obtenido mediante la división entre la actividad media de un área definida del cerebro y un área de referencia. Nos da idea de la actividad presente en diferentes regiones de manera normalizada.

¹²³I-IBZM: yodobenzamina marcada con yodo 123. Trazador de SPECT cerebral relacionado con la ocupación de receptores dopaminérgicos D2.

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa. Fármacos antidepresivos/antiobsesivos.

¹²³IIMP: n-isopropil-p-yodoanfetamina marcada con yodo 123. Trazador de SPECT cerebral con captación proporcional al flujo sanguíneo.

Kc: kilocuentas. Unidad de medida de las interacciones de radiación con el sistema detector.

KeV: kiloelectronvoltio. Unidad de energía. Un electronvoltio es la energía necesaria para desplazar un electrón desde un punto a otro con una diferencia de potencial de un voltio. La energía media de la emisión de fotones de un elemento radiactivo suele medirse en esta unidad o en múltiplos de la misma.

MBq: megabequerelio. Unidad de actividad radiactiva en el Sistema Internacional de Unidades. Equivale a un millón de desintegraciones por segundo.

mGy: miligray. Unidad de dosis absorbida de radiación en el Sistema Internacional de Unidades. 1 Gy equivale a un Julio por Kilogramo.

ml: mililitro.

mSv: unidad de dosis equivalente de radiación en el Sistema Internacional de Unidades. Es el equivalente en efecto biológico a 1 mGy de rayos gamma,

n: número.

NA: neuroactivación. Tarea cognitiva, física o verbal que pretende activar un área cerebral para objetivar cambios con respecto a un estudio basal.

NEMA: "National Electrical Manufacturers Association". Asociación nacional de fabricantes de aparatos eléctricos. Define criterios de calidad en la industria de manufactura electrónica.

NS: no significativo. Referido a una "p" inferior a 0.05 (ver más adelante). Si no es así se especifica el valor de la "p" considerado como frontera.

OSEM: "ordered subset of expectation maximisation method". Método de maximización de expectativas mediante subconjuntos ordenados. Sistema de aceleración en la reconstrucción iterativa.

PC: "personal computer". Ordenador personal.

PET: "positronic emission tomography". Tomografía de emisión positrónica.

PI: porcentaje de incremento. Medida relativa del aumento o disminución de la perfusión de una determinada área cerebral según la expresión: $(IAR \text{ activación} - IAR \text{ basal} / IAR \text{ basal}) \times 100$.

PRm: porcentaje de reducción de movimientos. Medida relativa que intenta objetivar la disminución de movimientos que realiza un sujeto entre la primera tanda (5 intentos) y la segunda tanda (6 intentos) de la prueba de la Torre de Hanoi. Se calcula según la expresión: $(N^{\circ} \text{ de movimientos } 1^{\text{a}} \text{ tanda} - N^{\circ} \text{ de movimientos } 2^{\text{a}} \text{ tanda} / N^{\circ} \text{ de movimientos primera tanda}) \times 100$

PRT: porcentaje de reducción de tiempo. Medida relativa que intenta objetivar la disminución del tiempo de ejecución por un sujeto de la prueba de la Torre de Hanoi entre la primera tanda (5 intentos) y la segunda tanda (6 intentos). Se calcula según la expresión: $(\text{Tiempo ejecución } 1^{\text{a}} \text{ tanda} - \text{tiempo ejecución } 2^{\text{a}} \text{ tanda} / \text{tiempo ejecución } 1^{\text{a}} \text{ tanda}) \times 100$

RAPMT: "Raven's advanced progressive matrices test" ó Prueba Avanzada de Matrices Progresivas de Raven. Prueba psicológica que evalúa la inteligencia general, principalmente la no verbal.

RD: Real Decreto.

RMN: resonancia magnética nuclear.

ROI: "region of interest". Región de interés. Cada una de las regiones delimitadas manual o automáticamente para el cálculo de actividad en una estructura.

RVSC: ratio ventrículos/sustancia cerebral. Medida que estima la atrofia en estudios mediante TAC cerebral.

seg: segundos.

SD: "standard deviation". Desviación estándar. La desviación estándar es la medida de la dispersión de los valores respecto a la media (valor promedio).

SPM: "statistical parametric mapping". Mapas de estadísticos paramétricos. Método de análisis de la actividad regional de dos o más estudios píxel a píxel mediante comparaciones estadísticas y normalización previa de las imágenes.

SNC: sistema nervioso central.

SPECT: "single photon emission computerized tomography". Tomografía de emisión de fotón único.

TAC: tomografía axial computarizada.

STAI: "State-trait anxiety inventory (STAI)" ó cuestionario de ansiedad estado-rasgo. Prueba psicológica empleada para la evaluación de la ansiedad.

TH: torre de Hanoi. Prueba neuropsicológica de carácter ejecutivo utilizada para evaluar el TOC y otras enfermedades psiquiátricas.

²⁰¹Tl-DDC: dietilditiocarbamato marcado con talio 201. Radiotrazador de flujo sanguíneo cerebral.

TOC: trastorno obsesivo compulsivo.

⁹⁹Tc: tecnecio 99.

^{99m}Tc: tecnecio 99 metaestable.

^{99m}Tc-ECD: N,N' 1-2 etilen bis (L-éster-etinil cisteinato) marcado con tecnecio 99m. Radiofármaco usado en SPECT cerebral como trazador del flujo cerebral.

²⁰¹Tl: talio 201.

UD: uniformidad diferencial de una gammacámara. Es un estimador local del cambio de uniformidad en una imagen obtenida con fluencia homogénea de fotones. Se determina considerando todos los posibles conjuntos de seis píxeles consecutivos en filas y columnas de la imagen, localizando entre ellos aquel de valor máximo en la diferencia de recuento entre dos píxeles, definiendo entonces la UD como este valor expresado en porcentaje relativo a la suma de dichos recuentos.

UI: uniformidad integral de una gammacámara. Diferencia entre el recuento máximo y mínimo por píxel en una imagen obtenida con una fluencia homogénea de fotones, expresada en porcentaje relativo de la suma de dichos recuentos. Es un estimador global de del cambio de uniformidad de la imagen.

vs: versus.

WCST: "Wisconsin card sorting test". Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Estudio neuropsicológico que consiste en la detección por parte del paciente de pautas definidas por el investigador en la clasificación de cartas. Se van cambiando aleatoriamente los patrones según un protocolo definido.

¹³³**Xe:** xenón 133. Gas radiactivo.

Y-BOCS: "Yale-Brown obsessive compulsive scale". Inventario obsesivo compulsivo de Yale-Brown. Escala de valoración clínica en el TOC.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS	1
1.1.1. Objetivos	1
1.1.2. Hipótesis	2
1.2. OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE SPECT CEREBRAL CON ^{99m}Tc- HMPAO	3
1.2.1. Descripción de la técnica del SPECT cerebral	3
1.2.2. Preparación del sujeto	6
1.2.3. Radiofármacos	7
1.2.4. Características y control de calidad de la gammacámara	9
1.2.5. Sistemas de adquisición de los estudios	11
1.2.6. Métodos de reconstrucción de los estudios	15

1.2.7. Representación de las imágenes	17
1.2.8. Métodos de cuantificación	19
1.3. EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)	21
1.3.1. Definición	21
1.3.2. Epidemiología	23
1.3.3. Clínica	24
1.3.4. Etiopatogenia	26
1.3.5. Diagnóstico	30
1.3.6. Tratamiento.....	32
1.4. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO DEL TOC	33
1.5. MÉTODOS DE NEUROIMAGEN EN EL ESTUDIO DEL TOC	37
1.5.1. Tomografía axial computarizada	38
1.5.2. Resonancia magnética nuclear	39
1.5.3. SPECT cerebral de perfusión	43
1.5.4. Tomografía de emisión de positrones	52
1.5.5. Estudios de neuroactivación	60

2. MATERIAL Y MÉTODO	63
-----------------------------------	-----------

2.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	63
---	-----------

2.2. CONTROL DE CALIDAD DE LA GAMMACÁMARA	64
--	-----------

2.3. PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRAZADOR	66
---	-----------

2.3.1. Preparación del radiofármaco	67
2.3.2. Control de calidad	68
2.3.3. Administración a pacientes y controles	69
2.4. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES	70
2.4.1. Posicionamiento del sujeto	71
2.4.2. Órbita de adquisición	73
2.4.3. Colimador	74
2.4.4. Ventana de adquisición	75
2.4.5. Matriz de adquisición	75
2.4.6. Número de proyecciones	75
2.4.7. Tiempo por proyección	76
2.5. PROCESAMIENTO DE LOS ESTUDIOS	76
2.5.1. Método de reconstrucción	76
2.5.2. Filtro	78
2.5.3. Corrección por atenuación	80
2.6. REPRESENTACIÓN DE LAS IMÁGENES	80
2.6.1. Orientación espacial	80
2.6.2. Escala de color	81
2.7. CUANTIFICACIÓN	82
2.7.1. Método de cuantificación	83
2.7.2. Elección del área de referencia	84
2.7.3. Delimitación de las áreas de interés	85
2.8. POBLACIÓN ESTUDIADA	87

2.8.1. Características de los pacientes	87
2.8.2. Características de los controles	89
2.9. EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y PSIQUIÁTRICA DE LOS SUJETOS	90
2.9.1. Evaluación de la inteligencia general	90
2.9.2. Evaluación de la ansiedad	91
2.9.3. Evaluación de la depresión	91
2.9.4. Criterios de severidad de la enfermedad obsesiva	91
2.10. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO: TORRE DE HANOI	92
2.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	95
2.12. ASPECTOS ÉTICOS	97
3. RESULTADOS	99
3.1. CONTROL DE CALIDAD DE LA GAMMACÁMARA	99
3.2. OPTIMIZACIÓN DE LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRAZADOR	101
3.3. OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DEL SPECT CEREBRAL	103
3.3.1. Optimización de la adquisición de las imágenes	103
3.3.2. Optimización del procesamiento de los estudios	105
3.3.3. Optimización de la representación de las imágenes	107
3.3.4. Optimización de la cuantificación	107

3.3.5. Resultado final del proceso de optimización	108
3.4. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	111
3.5. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y PSIQUIÁTRICA DE LOS SUJETOS	113
3.6. RESULTADOS DE LA PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA	114
3.7. RESULTADOS DEL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL BASAL Y DURANTE LA DE NEUROACTIVACIÓN	117
4. DISCUSIÓN	123
4.1. OPTIMIZACIÓN DEL SPECT CEREBRAL CON ^{99m}Tc-HMPAO	124
4.1.1. Valoración del seguimiento de los parámetros de calidad de la gammacámara ..	124
4.1.2. Preparación y administración del trazador	126
4.1.3. Adquisición de las imágenes	128
4.1.4. Procesamiento de los estudios	131
4.1.5. Representación de las imágenes	133
4.1.6. Cuantificación	134
4.2. EVALUACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO	137
4.2.1. Datos demográficos	137
4.2.2. Evaluación psicométrica	139
4.2.3. Test neuropsicológico de la Torre de Hanoi	141

4.3. Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional mediante SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO.
..... 142

4.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN EL TOC Y SU RELACIÓN CON LOS ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD 146

4.5. VALORACIÓN DE LA CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL 152

5. CONCLUSIONES 155

6. BIBLIOGRAFÍA 157

7. ANEXOS 183

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS

1.1.1. Objetivos

El *objetivo principal* de la presente tesis ha sido analizar la presencia de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) mediante el SPECT cerebral con ^{99m}Tc -d,l-hexametilpropilnaminoxima (^{99m}Tc -HMPAO) en los TOC durante la realización de una prueba de neuroactivación (NA).

Como *objetivos secundarios* se han planteado:

1. Optimizar de la técnica de SPECT cerebral usando una gammacámara de cabezal único
2. Analizar la influencia del método de procesamiento de las imágenes en la obtención de los índices de actividad regional (IAR) y la utilidad de éstos en la valoración del FSCR.
3. Estudiar la utilidad de los IAR en el diagnóstico del TOC.

2 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

4. Observar las posibles diferencias a nivel basal en el FSCR entre pacientes afectados de TOC y sujetos normales.
5. Analizar los cambios del FSCR en sujetos normales y pacientes entre el estado basal y durante la NA.
6. Relacionar los patrones de actividad cerebral durante la NA con los aspectos clínicos.
7. Revisar la literatura existente sobre neuroimagen y TOC.

1.1.2. Hipótesis

Como *hipótesis conceptuales* del estudio se han definido las siguientes:

1. Las imágenes obtenidas mediante la técnica de SPECT cerebral con gammacámara de cabezal único son válidas para la valoración semicuantitativa del FSCR.
2. Las variaciones en la técnica de procesamiento de las imágenes pueden modificar los resultados obtenidos en la valoración semicuantitativa del FSCR.
3. En los TOC existe una alteración del FSCR en ganglios basales que puede evidenciar una disfunción en circuitos neuronales de comunicación entre el córtex prefrontal y las citadas estructuras.
4. En las tareas de NA con TH se produce una variación en el FSCR relativo del córtex prefrontal y/o de los ganglios de la base.
5. Existen diferencias entre la distribución del FSCR entre voluntarios sanos y pacientes afectados de TOC en estado basal.
6. Existen diferencias en el reclutamiento de áreas (aumento relativo de FSCR) durante la NA entre voluntarios sanos y pacientes afectados de TOC.
7. Existen correlaciones del FSCR entre el estado basal y el de NA teniendo en cuenta aspectos clínicos.

1.2. OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE SPECT CEREBRAL DE PERFUSIÓN CON ^{99m}Tc -HMPAO

La tomogammagrafía cerebral es una técnica de medicina nuclear que presenta para su valoración una gran dependencia de la metodología de adquisición y procesamiento. Son innumerables las publicaciones en las que se evalúan aspectos metodológicos y numerosos los protocolos consensuados para su realización. Principalmente en los estudios de NA, una optimización técnica de todos los aspectos que influyen en su desarrollo es esencial para que los resultados obtenidos sean reproducibles y válidos. El hecho de que se analicen múltiples regiones cerebrales, que los estudios se realicen en dos estados (por lo que el paciente necesita ser reposicionado) y que las variaciones hipotéticas del flujo cerebral sean en principio pequeñas (sobre todo en la activación cognitiva), hace que la rigurosidad de la metodología tenga que ser especialmente observada.

Antes de realizar el SPECT de NA en una población determinada el investigador debe asegurarse de que todos los parámetros biológicos, técnicos y clínicos están contemplados y se analizan de la manera óptima teniendo en cuenta su disponibilidad. Debido a ello es útil considerar las recomendaciones, procedimientos y guías que elaboran las distintas sociedades nacionales e internacionales en relación con la técnica. Estas normas suelen ser consensuadas por comités de expertos.

Para el presente trabajo se refieren las recomendaciones del grupo de SPECT cerebral de la Sociedad Española de Medicina Nuclear ^(CARRIL JM 1994 y MONTZ R 1994), las recomendaciones del grupo de trabajo sobre neurología de la "European Association of Nuclear Medicine" ^(VERHOEFF G 1992) y la guía de la estadounidense "Society of Nuclear Medicine" ^(JUNI JE 1998). Asimismo se hace referencia a diversos artículos que aclaran o demuestran de manera experimental algunos aspectos relacionados con el SPECT cerebral.

1.2.1. Descripción de la técnica del SPECT cerebral

Se describen a continuación las técnicas de adquisición de imágenes en medicina nuclear, prestando una especial atención a la tomogammagrafía.

4 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

La medicina nuclear, entre otros aspectos, trata de la adquisición de imágenes que muestran el funcionamiento de los tejidos, órganos y/o sistemas de los seres vivos. La funcionalidad de los organismos (metabólica, celular, tisular, orgánica o de sistema) puede ser analizada mediante diferentes sustancias que van unidas a *marcadores* radiactivos que nos permiten seguir su evolución. La calidad morfológica de las imágenes, es decir, la capacidad de mostrar la forma y relaciones de los diferentes órganos está limitada por aspectos que están relacionados con las características físicas de la emisión y de la detección de la radiación.

En contraposición con las técnicas radiológicas, que analizan la estructura del cuerpo al detectar las diferentes atenuaciones de una radiación producida por un emisor externo (**Figura 1-1**), la medicina nuclear detecta la radiación emitida desde el interior del cuerpo. Esto es posible al actuar como *emisores* sustancias marcadas generalmente fisiológicas.

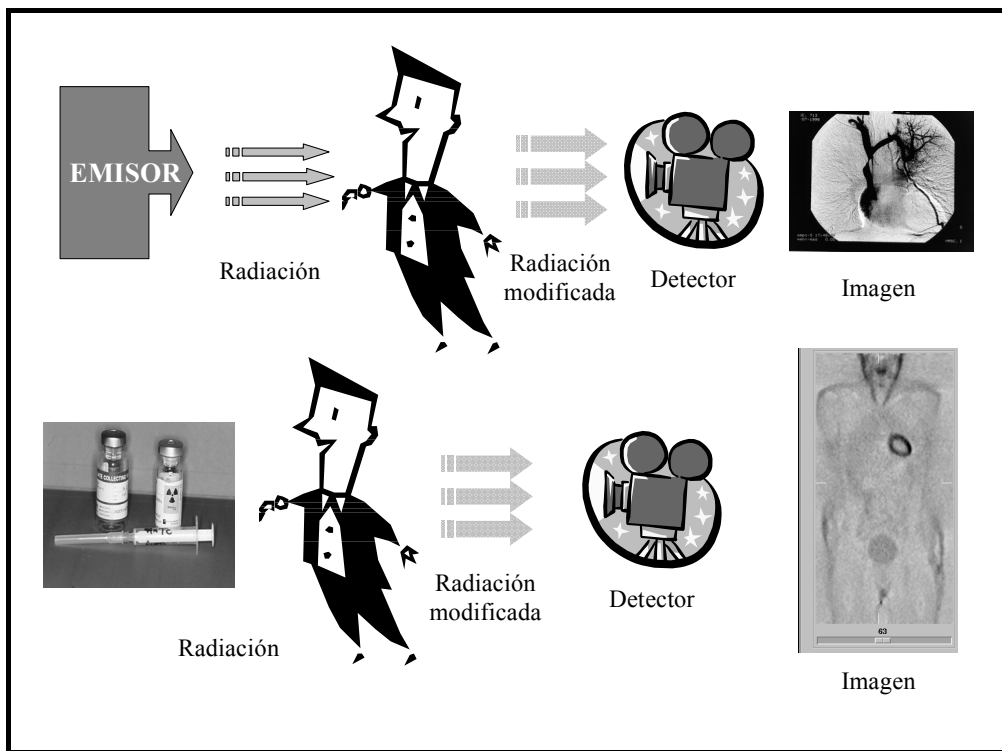


Figura 1-1. Diferencias conceptuales en la adquisición de imágenes radiológicas y de medicina nuclear. En la radiología el sujeto se coloca entre la fuente emisora de radiación y el detector de la misma. En la medicina nuclear es el mismo sujeto (sus órganos y tejidos) el que emite la radiación de un producto previamente administrado, situándose el detector externamente.

Para la obtención de una imagen funcional de medicina nuclear necesitamos administrar un elemento radiactivo (generalmente emisor de radiación gamma o de positrones) unido a una

molécula o compuesto que siga una particular ruta metabólica o tenga una concreta distribución fisiológica. A la unión de la molécula con el emisor radiactivo se la denomina radiofármaco o radiotrazador.

Una vez distribuido el radiotrazador en el sujeto y órgano o tejido diana se detecta la radiación mediante una gammacámara. La interacción de la radiación con el *crystal de centelleo* emite pulsos de luz que se detectan mediante *fotomultiplicadores* que los convierten en impulsos eléctricos. Posteriormente, estos impulsos, una vez amplificados, dan lugar a una *imagen planar* o mapa de actividad (**Figura 1-2**). Este mapa o distribución de actividad puede ser representado en forma de imagen sobre un soporte fotosensible (método prácticamente en desuso) o mediante una *matriz de adquisición*, compuesta por *celdas* de un determinado tamaño. Esta matriz es susceptible de ser tratada numéricamente. El resultado final es lo que se denomina gammagrafía planar estática. La adquisición seriada de múltiples imágenes estáticas da lugar a un estudio dinámico que nos permite observar la secuencia de acontecimientos en un determinado órgano a lo largo del tiempo y, asimismo, analizar su comportamiento mediante curvas de actividad-tiempo.

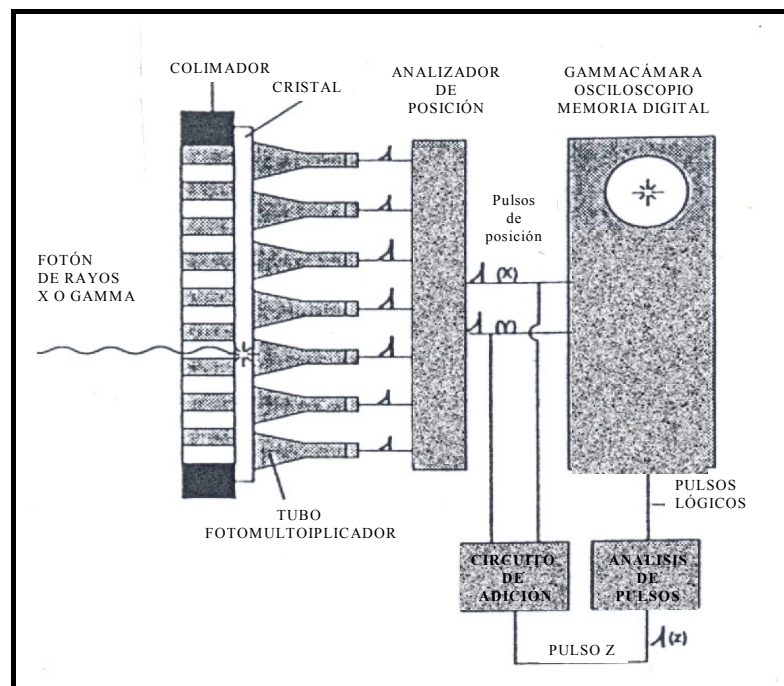


Figura 1-2. Esquematación del proceso de adquisición de imágenes por una gammacámara. Los fotones gamma interactúan, tras ser colimados, con el cristal detector. Los tubos fotomultiplicadores convierten la señal luminosa en pulsos eléctricos. El analizador de posición establece las coordenadas (localización) de los impulsos para la generación de la imagen.

Si lo que se adquiere es una secuencia de gammagrafías planares alrededor del eje longitudinal de un sujeto (*proyecciones*) lo que se obtiene es un estudio tomográfico. Esta técnica permite obtener una estimación tridimensional de la distribución de actividad mediante un procesamiento numérico complejo. El resultado es un conjunto de imágenes que representan la actividad según cortes en los tres ejes del espacio.

Básicamente son dos las técnicas de obtención de imágenes tridimensionales en medicina nuclear, las que emplean emisores de radiación de fotón único: SPECT, y las que emplean la coincidencia de dos fotones simultáneos de direcciones opuestas que surgen de isótopos emisores de positrones: tomografía de emisión positrónica (PET).

La calidad de los estudios tomográficos está relacionada con cada una de las gammagrafías planares que se practican, así como con el número de proyecciones obtenidas y la duración de las mismas.

A continuación se analiza cada uno de los aspectos que influirán en la óptima adquisición de las imágenes de SPECT cerebral.

1.2.2. Preparación del sujeto

Los pacientes y voluntarios sanos de un estudio con SPECT cerebral deben diferenciarse entre sí únicamente en la característica que se pretende analizar. Además de esta necesidad de crear grupos comparables, no deben existir interferencias de factores exógenos tales como medicaciones o sustancias dietéticas que alteren el flujo sanguíneo cerebral. Por lo tanto han de ser instruidos en evitar la ingesta de medicaciones neuroactivas tales como la cafeína (presente en el café, té y chocolate) o el alcohol. También deben evitar fumar tanto por los efectos neuroactivos de la nicotina como por la vasoconstricción inducida por el monóxido de carbono ^(DAGER SR 2000).

Los pacientes psiquiátricos no tienen que ser considerados a priori como no colaboradores o ser temidos como alguien que va a tener reacciones violentas imprevisibles. Un trato humano ayuda a obtener su colaboración más que los medios químicos. En particular, los pacientes con TOC (objeto de esta tesis) suelen ser en ocasiones *anormalmente* colaboradores ya que obedecen a las indicaciones con la meticulosidad y observancia que caracteriza su enfermedad.

Para evitar ansiedad anticipatoria en relación con la prueba es muy recomendable explicar detalladamente el desarrollo de la misma e incluso mostrar en acción la gammacámara con la que se va a realizar la exploración.

Para evitar la activación de áreas visuales es recomendable mantener al sujeto en una habitación en penumbra. Si las condiciones de luz varían, variará el flujo sanguíneo de la región occipital. Este hecho ha sido demostrado por el grupo de Woods (WOODS SW 1991). En un principio se colocaba a los pacientes en habitaciones oscuras con los ojos cerrados, pero en la actualidad se considera que esto puede ser perjudicial debido a la situación de ansiedad que se puede generar. Esta ansiedad puede influir negativamente en la exploración al poner en marcha mecanismos de activación cerebral incontrolables y desconocidos. Lo mismo ocurre con las condiciones de sonoridad, el ambiente ha de ser tranquilo y no completamente silencioso. No es necesaria, siendo incluso contraproducente, una privación sensorial.

Es preferible la colocación de una vía endovenosa en vez de inyectar el trazador directamente. La finalidad de esta estrategia es doble: 1) asegurarse de que se dispone de una vía permeable evitando así dificultades de última hora como la mezcla de sangre con el ^{99m}Tc -HMPAO, y 2) evitar los efectos indeseables de la ansiedad y preocupación del paciente provocadas por dificultades en la cateterización de la vena y los estímulos provocados por la sensación de uno o varios pinchazos (CARRIL JM 1994).

1.2.3. Radiofármacos

Se han empleado y emplean numerosos radiotrazadores para el estudio del FSCR tales como el ^{133}Xe , la ^{123}I -n-isopropil-p-yodoanfetamina (^{123}I -IMP), el ^{201}Tl -dietilditiocarbamato (^{201}Tl -DDC), el ^{99m}Tc -dímero etilcisteinato (^{99m}Tc -ECD) y el ^{99m}Tc -HMPAO (**Figura 1-3**). De todos ellos el más usado en la actualidad es el ^{99m}Tc -HMPAO. Este trazador atraviesa la barrera hematoencefálica por su carácter lipofílico, y es retenido en el tejido cerebral al transformarse en una molécula hidrofílica. La máxima captación, 4-5 % de la dosis inyectada (PODREKA I 1987, NEIRINCKX RD 1987, MESSA C 1990), es proporcional al FSCR y se consigue a los 2-3 minutos de su inyección. A partir de entonces la disminución de la concentración cerebral es del 0,4 % por hora (ANDERSEN AR 1988). El ^{99m}Tc -HMPAO se puede considerar casi como un trazador de primer paso. La actividad neuronal probablemente no afecta a la captación del

trazador, ya que ésta no se altera tras la administración de tetrodotoxina a cultivos de células neocorticales (DE JONG BM 1989).

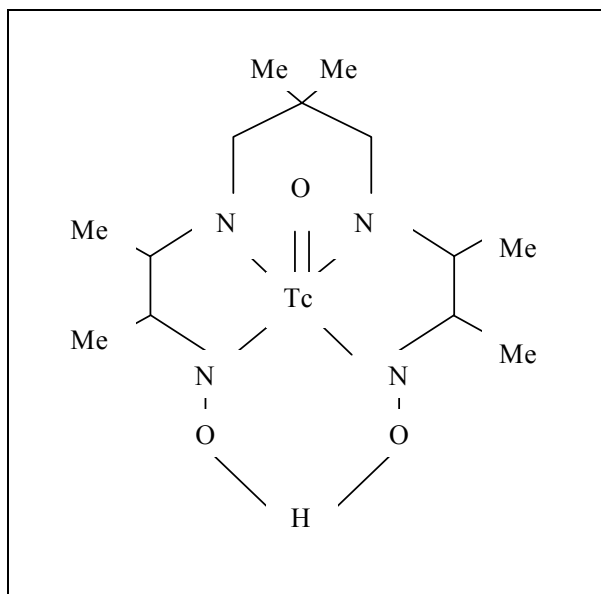


Figura 1-3. Formulación del ^{99m}Tc -HMPAO. La oxima HMPAO es un ligante tetradentado que se une fácilmente al tecnecio reducido para formar un complejo pentacoordinado con una estructura de pirámide cuadrada, formada por los cuatro átomos de nitrógeno y por uno de oxígeno situado en el ápice de la pirámide (NEIRINCKX RD 1987).

Para la obtención del tecnecio necesario para constituir el radiofármaco es precisa una elución reciente (siempre menor de dos horas) de un generador previamente eluido 24 horas antes. El motivo de ello es que se precisa la presencia de la mínima cantidad de tecnecio 99 no metaestable y de contaminantes de la columna de molibdeno con el objeto de que la unión del HMPAO se realice sólo con el ^{99m}Tc (NEIRINCKX RD 1987).

Debido a la inestabilidad del ^{99m}Tc -HMPAO, el intervalo de tiempo entre su reconstitución y su administración no debe superar los 30 minutos según las recomendaciones de la Society of Nuclear Medicine (JUNI JE 1998). No obstante, según la experiencia de nuestro grupo, a partir de los 10 minutos de la reconstitución del vial el porcentaje de compuesto lipofílico disminuye notablemente. Es recomendable por lo tanto determinar la calidad del radiofármaco antes de la inyección. Las técnicas habituales de control de calidad mediante radiocromatografía de capa fina sobre papel son demasiado lentas ya que no disponemos de más de 10 minutos desde la reconstitución del vial hasta su administración. Una radiocromatografía líquida de dos fases (cloroformo y agua) nos permite comprobar antes de la inyección al menos el porcentaje de compuesto lipofílico presente en la dosis, pudiendo dejar para más tarde técnicas más finas que determinen otros parámetros de calidad.

El intervalo de tiempo recomendado entre la inyección del ^{99m}Tc -HMPAO y la adquisición de las imágenes es de como mínimo 90 minutos, siendo interpretables las imágenes de 40

minutos ^(JUNIE 1998). Se recomienda un tiempo máximo de 4 horas desde la inyección hasta la adquisición. El objeto de este lapso de tiempo no es el aumento de la incorporación de trazador al parénquima (más del 95% en los primeros 5 minutos) sino aumentar el aclaramiento sanguíneo del ^{99m}Tc-HMPAO y con ello el contraste de la imagen. No es necesario mantener las condiciones de reposo psicológico e hipoestimulación sensorial durante el tiempo de espera.

En las exploraciones con ^{99m}Tc-HMPAO el órgano que recibe mayor radiación es el riñón, con una dosis equivalente de 0,0093 mSv por mCi ^(ICRP 62).

Debido a sus características como trazador de FSCR (prácticamente de primer paso), la calidad de las imágenes obtenidas y a la corta vida media del isótopo (que permite efectuar estudios repetidos en intervalos razonablemente cortos), el ^{99m}Tc-HMPAO es uno de los trazadores con mejor cinética para la práctica de estudios de NA.

1.2.4. Características y control de calidad de la gammacámara

Recientemente se ha legislado en el RD 1841/1997 ^(BOE 1997) los procedimientos y requisitos necesarios para el control de calidad en medicina nuclear, definiéndose entre otros los parámetros de control de calidad de las gammacámaras. Además se han definido (en el Anexo II del RD) las pruebas mínimas para el control de calidad del equipamiento utilizado en medicina nuclear *in vivo*. En la **Tabla 1-1** se transcriben las disposiciones del citado RD en sus epígrafes referentes a la gammagrafía planar y a las cámaras tomográficas.

10 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

Tabla 1-1. Real Decreto 1841/1997, de 5 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en medicina nuclear. Epígrafes referentes a las gammagrafías planares y tomográficas.

Gammagrafía planar

Todo equipo destinado a proporcionar imágenes mediante técnicas de medicina nuclear, morfológicas o funcionales, deberá cumplir estrictamente las especificaciones del fabricante en el proceso de adquisición, con los procedimientos de medida establecidos en los contratos de compra.

Los valores de estas medidas serán tomados como valores iniciales de referencia en los programas de control de calidad. Estos programas incluirán, como mínimo, las pruebas de referencia y constancia que se indican a continuación.

En su realización se recomiendan las siguientes condiciones generales de medida:

1ª Radionúclido de elección: Tc-99m. A veces, por razones prácticas, se puede utilizar Co-57 como alternativa, por ejemplo cuando se requiera rellenar frecuentemente el maniquí de inundación.

2ª Ventana de energía: 20 por 100

3ª Tasa de cuentas máxima: 20000 cps. En la prueba de sensibilidad se recomienda no sobrepasar 10000 cps.

4ª Zona de imagen a analizar: los campos total y central de visión útil (CTVU y CCVU).

Cuando se requiera un tamaño de píxel muy pequeño se puede utilizar el "zoom".

5ª Colimador: el habitual usado en baja energía con agujeros paralelos. Para otras geometrías, debe considerarse la posible variación de la resolución espacial, la sensibilidad, etc., a lo largo del CTVU.

6ª Periodicidad: se entiende como periodicidad mínima de registro:

a) Uniformidad extrínseca. -Semanalmente se estimará la falta de uniformidad integral y diferencial (UI y UD), debiendo ser ambas inferiores a un 10 por 100.

b) Sensibilidad. -Mensualmente se determinará la sensibilidad con el colimador habitual, comprobándose que su valor relativo es mayor del 80 por 100 del especificado por el fabricante. Si el colimador habitual es el de uso general, su valor absoluto deberá ser mayor de 100 cps / MBq.

Para ello se utilizará una fuente cuya actividad esté determinada lo más exactamente posible; lo más plana posible, para minimizar la atenuación de la fuente y su contenedor (se recomienda un espesor de ambos inferior a 3 mm), y lo más extensa posible (al menos 150 mm de diámetro para evitar posibles faltas de uniformidad).

c) Resolución espacial extrínseca. -Las imágenes obtenidas de una fuente lineal situada a 10 cm del colimador, deberán mostrar una resolución espacial, dada como ancho completo a mitad de altura (ACMA), de acuerdo con lo especificado por el fabricante, dentro de una desviación inferior al 5 por 100, lo que se comprobará con una frecuencia mensual.

d) Resolución temporal. -Semestralmente se valorará el valor extrínseco observado de la tasa de recuento con un 20 por 100 de pérdida, no debiendo ser inferior en más de 10 por 100 del valor especificado por el fabricante.

e) Resolución energética. -La resolución energética intrínseca se comprobará semestralmente, determinando en el espectro correspondiente al Tc-99m el valor del AIMA en relación con la energía del fotopico. Este valor deberá diferir en menos de un 10 por 100 de lo especificado por el fabricante.

f) Tamaño del píxel. -Los tamaños de píxel a lo largo de los ejes X e Y no deben diferir entre sí en más de un 5 por 100, lo que se comprobará semestralmente.

Cámaras tomográficas

Las gammacámaras que dispongan de la posibilidad de realizar estudios tomográficos deberán cumplir todos los requisitos exigidos a las gammacámaras planares. Además de las pruebas indicadas, para estas últimas, deberán realizarse las siguientes:

a) Uniformidad planar. -Se deberá realizar una vez al mes, o con mayor frecuencia si así lo indican las instrucciones del fabricante, la prueba de uniformidad planar necesaria en los programas de reconstrucción tomográfica, de manera que se adquieran como mínimo 10000 cuentas por píxel.

b) Centro de rotación. -Mensualmente, y de acuerdo con las especificaciones del fabricante, se determinará la desviación del centro de rotación, que deberá ser inferior a la mitad del tamaño del píxel más pequeño empleado en la tomografía.

c) Uniformidad tomográfica. -Mensualmente se deberán adquirir imágenes tomográficas de un maniquí cilíndrico de 2 cm de diámetro mínimo, no debiendo mostrar artefactos visibles en forma de anillo.

Tc-99m: tecnecio 99 metaestable. Co-57: cobalto 57. Cps: cuentas por segundo. CTVU: campo total de visión útil. CCVU: campo central de visión útil. UI: uniformidad integral. UD: uniformidad diferencial. MBq: megabequerelio. ACMA: ancho completo a la mitad de la altura. AIMA: anchura a la mitad del máximo del pico registrado.

Se entiende como *falta de uniformidad integral* (UI) de una gammacámara a la diferencia entre el recuento máximo y mínimo por píxel en una imagen obtenida con una fluencia homogénea de fotones, expresada en porcentaje relativo de la suma de dichos recuentos. Es un estimador global del cambio de uniformidad de la imagen. La *falta de uniformidad integral* (UD) es un estimador local del cambio de uniformidad en una imagen obtenida con fluencia homogénea de fotones. Tanto la UI como la UD se calculan para el campo total de visión útil como para el campo central de visión útil. La *sensibilidad* es la capacidad que tiene un sistema de imágenes para transformar las emisiones en fenómenos (eventos) observables. La *resolución espacial* es la capacidad que tiene un sistema de imagen para distinguir dos sucesos que se producen a corta distancia uno de otro como entidades independientes. La *resolución temporal* es la capacidad que tiene un sistema de recuento de impulsos para distinguir dos impulsos sucesivos como independientes. La *resolución energética* indica la mínima diferencia energética que han de tener dos fotones para detectarse como de diferente energía. El *tamaño de píxel* indica la dimensión del área que a cada píxel le corresponde en la superficie del detector. La *uniformidad planar para tomografía* es una medida de las uniformidades diferencial e integral pero obtenida con un número más elevado de cuentas que la que se emplea en la gammagrafía planar. Su interés consiste en que nos da una idea más exacta de los valores de uniformidad reales. La *constancia del centro de rotación* permite comprobar que la órbita que desarrolla la gammacámara en el SPECT mantiene un punto constante como centro. Por último, la *uniformidad tomográfica* traduce la homogeneidad de respuesta volumétrica en una adquisición de SPECT.

1.2.5. Sistemas de adquisición de los estudios

La gran variedad de configuraciones de sistemas de SPECT que existen en la actualidad dificulta la uniformidad de la técnica, si bien existen unos principios comunes que admiten variantes de ciertos parámetros del estudio siempre que se cumplan aquellos. Simplificando, se dispone de un tiempo concreto para hacer la exploración y de una actividad de ^{99m}Tc -HMPAO administrada. El objetivo es lograr una imagen de la mayor calidad, para lo cual disponemos de una instrumentación de la cual se debe sacar el máximo rendimiento posible.

12 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

El *posicionamiento* del paciente en la camilla de la gammacámara tiene que ser cómodo. Es imprescindible que la cabeza esté en una posición que exija el mínimo de reorientaciones durante el procesamiento de las imágenes. Para evitar movimientos durante la adquisición se recomienda fijar la cabeza del sujeto de manera cómoda pero firme. Si el paciente no colabora la fijación tendría que ser más rígida o incluso emplear sedación. Hay que tener en cuenta que en estudios de NA, en los que se necesita repetir los exámenes, el posicionamiento de la cabeza de los sujetos ha de ser el mismo en las dos actuaciones. Para ello es interesante emplear métodos de colocación basados en puntos de referencia, como marcadores anatómicos, láser, etc. La utilización de un soporte para descansar los brazos es de gran utilidad, ya que todo lo que suponga comodidad ayudará a que el paciente se mantenga inmóvil.

La selección de la *ventana de detección* es un compromiso entre sensibilidad de detección y resolución ya que las ventanas anchas detectan más eventos al admitir fotones con una cierta dispersión en su origen y las ventanas pequeñas optimizan la resolución espacial al reducir la degradación por cuentas que no proceden directamente de su punto de emisión. En último extremo el mejor compromiso depende del paciente. Un paciente capaz de colaborar podría ser estudiado con ventanas pequeñas para mejorar la resolución espacial, aún cuando requiera prolongar la duración del estudio. Pacientes que no colaboran deberán ser estudiados con ventanas más anchas para aumentar la sensibilidad, aunque a costa de una pérdida de resolución (CARIDE VJ 1990).

El *radio de rotación* ha de ser el mínimo. Como se comentará en el análisis de resultados la degradación de la calidad de las imágenes según la distancia de adquisición es un factor limitante de la calidad de los estudios. Se aconseja una distancia máxima de 14 cm desde el centro del cerebro, que será el punto de menor resolución del sistema, al contrario que en la periferia de la corteza donde estará la máxima (CARRIL JM 1994).

Para paliar al máximo el efecto del distanciamiento del cabezal al cerebro se pueden emplear *órbitas* no circulares. En esta configuración el colimador siempre estará en la posición más cercana al órgano que se quiere estudiar, teniendo como única limitación la estructura del sujeto. En los estudios cerebrales suele obtenerse una órbita elíptica con el máximo de acercamiento en los planos anterior y posterior y más alejada en las regiones laterales por la presencia de los hombros. Por ejemplo, en los detectores que tienen una respuesta espacial muy variable, pueden producirse artefactos en las imágenes reconstruidas (KELLES JW 1991).

El *colimador* empleado tiene que tener la mayor resolución posible, no pudiéndose emplear los de uso general. Los colimadores en *abanico* "fan beam" (JASZCZAK RJ 1979) u otros métodos de focalización proporcionan un notable aumento de la tasa de recuento manteniendo una elevada resolución espacial. Esto es debido a que se capta prácticamente toda la radiación emitida por las estructuras diana (**Figura 1-4**). No obstante, los colimadores de agujeros paralelos son aceptables si se obtiene un número adecuado de cuentas (JUNI JE 1998). La morfología de los colimadores de agujeros paralelos también influye en la resolución al mantener una distancia mayor con la cabeza del paciente que los neurodedicados. Esto tiene su explicación en la falta de uniformidad en resolución del colimador en profundidad, ya que la resolución es máxima en la superficie, pero empeora a medida que nos acercamos al centro del cerebro, es decir, a medida que nos alejamos del colimador (CARRIL JM 1994). Un aspecto importante a tener en cuenta de los colimadores en *abanico* es que están focalizados en una línea paralela al eje de rotación de la gammacámara, produciéndose una deformación de la imagen. Esta magnificación según un eje tiene que ser compensada mediante algoritmos específicos.

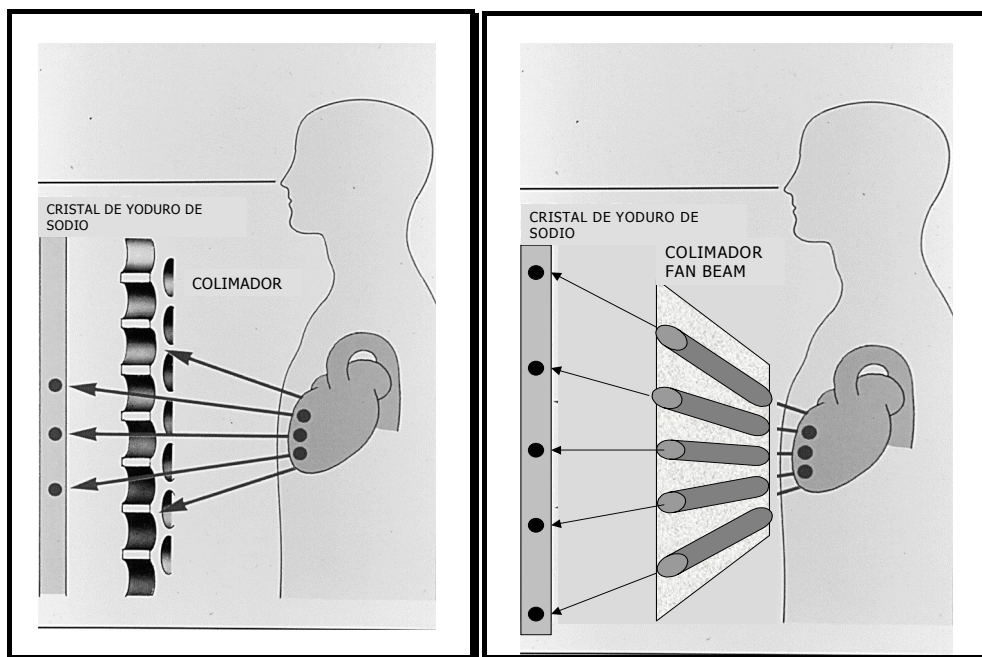


Figura 1-4. Configuraciones de colimador. El colimador consiste en una estructura perforada de material opaco a la radiación (plomo generalmente) que elimina por atenuación toda la radiación no paralela al eje longitudinal de sus perforaciones. La geometría de los colimadores es variada. En la figura de la izquierda observamos un colimador de agujeros paralelos (el más habitual). En la de la derecha se describe el colimador en abanico "fan beam", el cual amplifica la imagen obtenida sobre un eje.

14 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

La resolución espacial se mide mediante la anchura a la mitad de la altura del perfil de actividad ("full width at half maximum" FWHM) de un punto o una línea. Para sistemas con una resolución espacial mayor de 10 mm a la distancia de trabajo es suficiente una *matriz de adquisición* de 64 x 64 ^(JUNI JE 1998). La matriz seleccionada viene definida por el tamaño de píxel y este, a su vez, ha de determinarse por la resolución espacial del sistema en términos de FWHM. Está estipulado que lo óptimo es un tamaño de píxel igual o inferior a la FWHM / 3. En general, las matrices utilizadas según este criterio y para un campo de detección aproximado de 400 mm de diámetro son de 64 x 64 o 128 x 128. En principio, parece recomendable la aplicación de una matriz de 128 x 128 por la mejor resolución que podría obtenerse con el tamaño de píxel correspondiente, que estaría alrededor de 3 mm; sin embargo ello implica un condicionante que consiste en obtener un número altísimo de cuentas (por lo menos 4 veces más que de las que necesitaría una matriz de 64 x 64) para mantener la misma calidad estadística. De no cumplirse esto se lograría el efecto contrario al deseado utilizando una matriz grande por la introducción de un importante ruido estadístico.

Siempre es preferible el mayor número posible de *proyecciones*, ya que la información es más completa al cubrir más número de ángulos de la circunferencia que sigue la rotación. El mínimo ideal es aquel en el que el intervalo angular entre proyecciones (muestreo angular) es similar al tamaño de píxel (muestreo lineal). No obstante, debido al elevado número de proyecciones que resultan para cumplir con el requisito antes citado, de manera práctica se considera que para una matriz de 64 x 64 se necesitarían un mínimo de 60 proyecciones y para una de 128 x 128 un mínimo de 120 proyecciones. En general se utilizan 64 proyecciones en el primer caso y 128 en el segundo ^(CARRIL JM 1994). El tamaño del píxel de adquisición debería ser de 1/3 o 1/2 de la resolución esperada de reconstrucción ^(JUNI JE 1998). Un estudio de 1995 del hospital Laperlyronie de Montpellier ^(KOTZKI PO 1995) demostró que, con un nivel de cuentas determinado, no se observaban diferencias subjetivas (visuales) entre las imágenes de cerebro obtenidas con 64 o 128 proyecciones si la matriz empleada era la de 64 x 64..

A medida que aumenta el *tiempo de adquisición* por proyección obtenemos un mayor recuento y por lo tanto una mayor calidad estadística de la imagen. El límite viene determinado por el tiempo disponible para realizar el estudio. A medida que aumenta el tiempo hay mayor probabilidad de que el paciente realice movimientos. Para una matriz de 64

x 64, utilizando un colimador de alta resolución de agujeros paralelos y con 64 proyecciones, el tiempo de adquisición mínimo establecido es de 20 segundos por proyección ^(CARRIL JM 1994).

La *adquisición continua* necesita menor tiempo de adquisición en contraposición con el modo de *parada y adquisición "step and shoot"* (aproximadamente un 10%). Sin embargo hay que tener en cuenta que en la adquisición continua hay una superposición entre las proyecciones que debe ser corregida.

Así como en las *adquisiciones repetidas* tales como estudios pre-postratamiento, análisis evolutivo, etc., no suele haber problemas de superposición de actividades entre las dos exploraciones, los estudios de NA o de intervención farmacológica necesitan un lapso temporal relativamente pequeño para realizar estudios en diferentes estados (basal y activación). En las adquisiciones con compuestos tecnecios se pueden realizar las dos exploraciones con una diferencia de 24 horas, tiempo en el cual habrán pasado cuatro periodos de semidesintegración y la actividad residual se puede considerar prácticamente nula. Otra opción es practicar las exploraciones en un sólo día (sin mover al sujeto de la camilla) con las dosis de radiofármaco repartido en dos fracciones entre 1:1 a 1:3 para los estudios basales y de NA respectivamente. El protocolo en dos días tiene como desventajas las dificultades en la comparabilidad de las imágenes al reposicionar al sujeto y el mayor riesgo de diferencias en las situaciones neuropsicológicas del paciente. El protocolo en un día necesita la inmovilización del paciente en la camilla bajo la gammacámara durante más de una hora, siendo además la aplicabilidad de las pruebas de NA limitada. Además en menos de 24 horas es imposible evitar totalmente la influencia de la actividad residual de la primera exploración, requiriendo en ocasiones una sustracción de la misma.

1.2.6. Métodos de reconstrucción de los estudios

Una vez adquirido el conjunto de imágenes planares del SPECT es necesario un tratamiento matemático que nos permita obtener un *volumen o representación* tridimensional. El método de reconstrucción más generalizado es la *retroproyección*. Este método consiste en retroproyectar las imágenes adquiridas aplicándoles un filtro de rampa para compensar el emborronamiento producido por la sumación que conlleva el propio sistema. Este filtro recupera la resolución espacial a expensas de incrementar el ruido, por lo que ha de aplicarse

otros filtros que compensen el citado incremento. La elección de este filtro depende de las características del estudio adquirido y, fundamentalmente, del número de cuentas del mismo, de tal forma que con un recuento suficientemente alto el filtro rampa resultará válido, sin que sea necesario aplicarle ninguna modificación (CARRIL JM 1994).

Se recomienda filtrar todos los estudios en 3 dimensiones (x, y, z), lo cual puede realizarse aplicando un prefiltro bidimensional a todas las proyecciones y luego usar el filtro de reconstrucción o aplicando un postfiltro dimensional en las proyecciones ya reconstruidas (JUNI JE 1998).

Pueden utilizarse filtros como los denominados *pasa-baja* (p. ej. Butterworth) o filtros de restauración (Metz entre otros). En el capítulo de material y método se analizan y especifican con mayor profundidad los filtros utilizados en SPECT.

La reconstrucción se tiene que efectuar con un grosor de corte de un píxel. Si es preciso sumar cortes, hay que hacerlo una vez finalizada la reconstrucción y la reorientación (JUNI JE 1998). Se tiene que tener cuidado en reconstruir *todo* el encéfalo, procurando no excluir el ápex o el cerebelo.

Es recomendable la aplicación de una *corrección por atenuación*. Esta atenuación de los fotones por el organismo es uno de los factores físicos más importantes que afectan al SPECT. Si esta atenuación no se compensa, la imagen reconstruida será cualitativamente inexacta cuando se compara con la distribución real de actividad en el objeto (ROSENTHAL MS 1995). De manera práctica, la corrección de atenuación puede efectuarse de dos formas: 1) métodos basados en compensaciones durante el pre o postprocesamiento y 2) cálculo directo de la matriz de atenuación mediante la obtención de un mapa de transmisión usando fuentes de radiación externas. Un ejemplo de la primera metodología es el método de Chang (CHANG LT 1978), en el que se debe delimitar el contorno de la región que se quiera corregir y suministrarle al ordenador el valor del coeficiente de atenuación. Hay que procurar que el contorno dónde se aplica incluya el cuero cabelludo y no sólo la sustancia gris cerebral. Si es posible el contorno debería ser definido individualmente para cada corte. En cuanto a la corrección por transmisión, al superponer la imagen obtenida por transmisión y por emisión (una vez resuelta la diferencia de energías de las diferentes radiaciones) se consigue en principio la mejor solución al problema de la atenuación (BAILEY DL 1987). No obstante y pese a los años que hace que se describió la técnica, en el SPECT cerebral es relativamente reciente la implementación de fuentes de radiación en las gammacámaras para realizar correcciones de atenuación.

Existen otros métodos para procesar las adquisiciones basados en aproximaciones *iterativas* (SHEPP LA 1982). Estos métodos calculan una aproximación inicial de la distribución de actividad. Esta distribución estimada se re proyecta y posteriormente se comparan las proyecciones medida y calculada. A partir de las diferencias entre ambas proyecciones se ajusta la distribución calculada. Estos dos últimos pasos son repetidos (iterados) hasta que se obtiene una solución óptima (ROSD 1995). La iteración es el componente esencial de los métodos algebraicos, siendo lo que distingue entre ellos el tipo de medición usada: medidas directas en términos de desviación / error / gradiente o una medida estadística denominada *verosimilitud*, en inglés "likelihood" (DE JONGE FAA 1999). En los métodos estadísticos el investigador intenta encontrar la distribución de actividad más verosímil, que es la obtenida asumiendo una distribución de Poisson como modelo más probable. En cada paso el algoritmo maximiza la verosimilitud minimizando el error. Este proceso es lento, pudiéndose acelerar mediante el denominado "ordered subset of expectation maximisation method (OSEM)" o método de maximización de expectativas mediante subconjuntos ordenados (HUDSON HM 1994).

Los métodos pueden compensar todas las degradaciones (por distancia, atenuación, Compton, etc.) y permiten obtener imágenes de alta calidad. Una limitación de estos métodos es la necesidad de una elevada capacidad de procesamiento informático, necesario para establecer el número óptimo de iteraciones y para implementar todas las posibles correcciones.

1.2.7. Representación de las imágenes

La forma habitual de presentar las imágenes obtenidas tras la reconstrucción es mediante cortes transversales, coronales y sagitales. A veces son necesarias imágenes obtenidas por la aplicación de ejes no ortogonales para la mejor delimitación de estructuras específicas. Un ejemplo de ello son los cortes paralelos al eje transtemporal empleados para la mejor diferenciación de las regiones mesial y lateral del lóbulo temporal, zonas muy importantes en la evaluación de las demencias.

Con los sistemas de procesamiento actuales es fácil obtener con facilidad y rapidez los cortes descritos. No obstante, es preferible no tener que modificar en demasía las orientaciones originales debido a las inherentes interpolaciones necesarias para el

reposicionamiento. Es muy importante que la colocación del paciente para la adquisición sea la más idónea para no tener la necesidad de modificar la orientación al procesar las imágenes. Las líneas que definen los planos sobre los que se basan los cortes tomográficos toman como referencia estructuras óseas o cerebrales claramente identificables y homogéneas entre individuos. En la Tomografía Axial Computarizada (TAC) los planos más habituales de representación son el meatosupraorbitario, el cantomeatal o el meatoinfraorbitario. Sin embargo, con la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la posibilidad de identificar estructuras más pequeñas del cerebro, se ha generalizado el uso de la línea intercomisural como origen de los planos de referencia. Esta línea une las comisuras cerebrales anterior y posterior. Las citadas estructuras no pueden ser identificadas con SPECT, por lo que la orientación de las imágenes transversales se basa en un plano que se asume es paralelo a la línea intercomisural. Este plano toma como referencia la línea que une el borde inferior del lóbulo frontal con el borde inferior del lóbulo occipital (**Figura 1-5**).

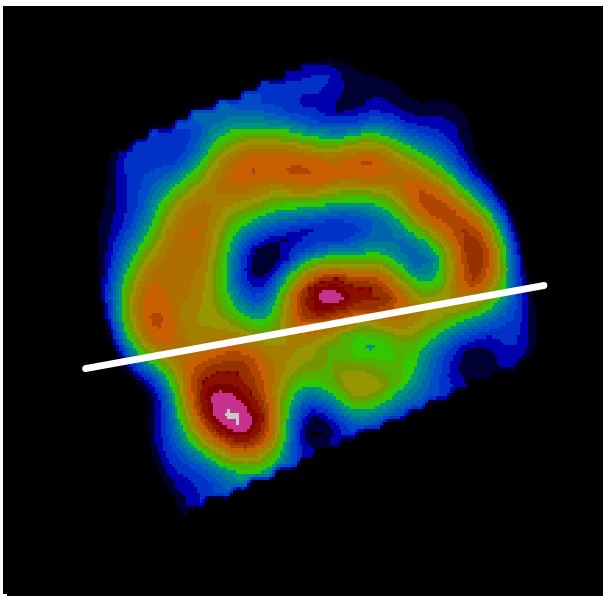


Figura 1-5. Imagen de SPECT cerebral según cortes siguiendo el eje sagital. En la imagen está definido el eje occipitofrontal a partir del cual se determinan los planos transversales. Este eje es equivalente al intercomisural de la RMN.

La elección entre un sistema de representación en una escala de grises o en una *escala de color* es un tema discutido ya anteriormente a la introducción del SPECT cerebral. Hay expertos que justifican y defienden una u otra escala exclusivamente o incluso proponen el uso del gris en imágenes de alta resolución y del color cuando hay mala calidad (mala resolución, número de cuentas bajo, etc.) (CARRIL JM 1994).

Una escala bien diseñada debe permitir una buena visualización de los diferentes tejidos así como de las posibles lesiones sin necesidad de una manipulación excesiva de las imágenes.

Todos los equipos llevan incorporados sistemas de representación en escalas de colores cuyos tonos e intensidades son proporcionales al número de fotones emitidos por cada región cerebral y por tanto a la distribución del trazador. Es posible además diseñar escalas de color propias, suministrando a la máquina los parámetros que se crean óptimos. La secuencia de colores que elijamos tiene que permitir una neta separación entre las sustancias gris y blanca sin necesidad de efectuar una sustracción de fondo. Si se tiene en cuenta que en las imágenes de SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO la relación sustancia gris / sustancia blanca es de aproximadamente 2:1, la escala que se diseñe debería presentar un cambio de color (por ejemplo de un color caliente a uno frío) en un valor de píxel del 50-60% del píxel más activo (VERHOEFF G 1992)

1.2.8. Métodos de cuantificación

El método clásico de comparación entre dos o más estudios de SPECT cerebral consiste en obtener el número medio de cuentas en distintas áreas de interés en cortes equivalentes de uno y otro estudio y en su posterior análisis estadístico. La dependencia de los resultados con las áreas delimitadas y su relación con el método empleado para su delimitación ha sido abundantemente estudiada en la literatura (SYED GMS 1992, VAN LAERE K 1999, FERNANDEZ A 2001)

La delimitación de las zonas de interés para su análisis se puede realizar de diferentes maneras. Desde el dibujo por el investigador de regiones de interés, "regions of interest" (ROI) en inglés, simétricas en cada zona, hasta la delimitación automática de las mismas por programas de ordenador. Las diferentes metodologías deben contemplar un cuidadoso método de análisis y un conocimiento de la distribución normal del FSCR que tenga en cuenta las variaciones interhemisféricas normales y las posibles diferencias debidas al género o la edad de los sujetos (CATAFAU AM 1996c)

Un estudio de van Laere (VAN LAERE K 1999) en el que se analizaron las variaciones entre diversos sistemas de cuantificación sobre una misma serie de voluntarios sanos mostró diferencias en la reproducibilidad intra observador del 4% y del 1% respectivamente según se

20 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

utilizase un método de cuantificación operador dependiente o automático. Los autores concluyeron que un sistema de cuantificación semiautomático es claramente ventajoso con respecto a uno definido por el operador (**Figura 1-6**).

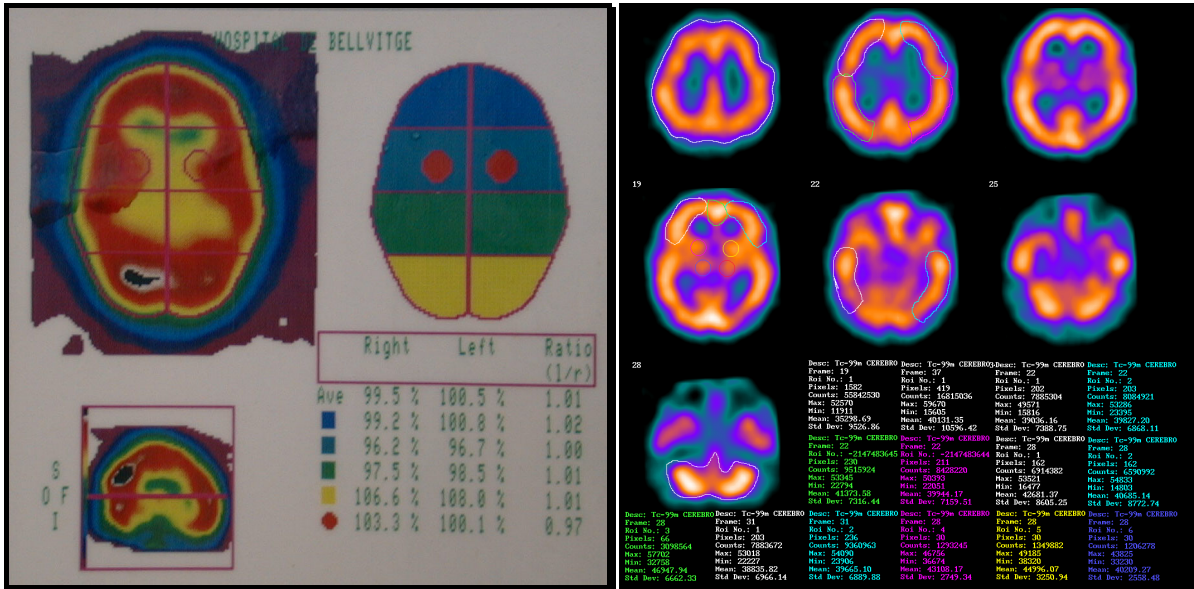


Figura 1-6. Sistemas de cuantificación del SPECT cerebral semiautomático y manual. En la imagen de la izquierda están definidas las diferentes regiones a partir de las que se calculan los índices de actividad y la ratio izquierda / derecha. En la imagen de la derecha las regiones de interés han sido dibujadas por el operador de forma manual calculándose para cada una de ellas su actividad media.

Un estudio del grupo de Podreka (PODREKA I 1991) investigó si el cálculo de la captación cerebral de ^{99m}Tc -HMPAO en SPECT era reproducible y si la información cuantitativa en los cambios del FSCR podía ser derivada de esos valores. Se practicaron dos SPECT a 17 sujetos (5 voluntarios y 12 pacientes con enfermedades degenerativas cerebrales) separados por una media de 8 días. La reproducibilidad de la captación regional de ^{99m}Tc -HMPAO fue evaluada mediante 17 ROI por hemisferio. Los coeficientes de correlación fueron significativos ($r=0,881-0,973$, $p<0,001$) en todos las ROI. Este resultado muestra que los valores de captación cerebral de ^{99m}Tc -HMPAO son altamente reproducibles al menos con sistemas de cuantificación semiautomáticos.

En la cuantificación (sea cual sea la metodología empleada), la elección del *área de referencia* usada para normalizar la actividad de cada región cerebral es muy importante. Los efectos de la elección de la región de referencia (cerebelo o actividad global de un corte

medio del cerebro) pueden resultar en discrepancias de los resultados entre diferentes grupos de estudio o, incluso, en un mismo paciente.

La falta de sensibilidad debida al empleo de ROI de gran tamaño y la baja reproducibilidad cuando las áreas son trazadas manualmente y son de pequeña dimensión han llevado al desarrollo de métodos en los que se analizan los cambios entre estudios píxel a píxel. El más ampliamente utilizado de estos métodos es el denominado "*statistical parametric mapping*" (SPM) o *mapas de estadísticos paramétricos* ^(ACTON PD 1998). El SPM sirve para comparar estadísticamente dos series de volúmenes cerebrales obtenidos por PET, RMN o SPECT. Diseñado originalmente para PET y RMN, este sistema permite obtener pares de vóxeles (píxel volumétrico) en las dos condiciones de realización de los estudios (basal y activación por ejemplo). Se aplica entonces una prueba de contraste de hipótesis a estos pares de volúmenes, observando si existen diferencias significativas entre las dos condiciones. Con ello se crea un nuevo volumen en el que cada vóxel indica el nivel de significación de las diferencias entre las condiciones o estados. Antes de la aplicación de técnicas de comparación estadística las imágenes deben hacerse superponibles, esto es, hay que hacer que los píxeles de cada una de ellas correspondan a la misma estructura anatómica. Esto requiere no sólo unos métodos de superposición (reorientación) sino también de transformación de las imágenes (normalización espacial y de actividades) ya que, sobre todo entre diferentes individuos, las dimensiones de las imágenes cerebrales pueden diferir de forma importante. Para equipararlas con un patrón anatómico estandarizado se suelen superponer a un atlas anatómico.

1.3. EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

En este capítulo se intentará describir los principales rasgos psiquiátricos de la enfermedad obsesiva haciendo hincapié en los fenómenos fisiopatológicos que intervienen probablemente en su etiología. El TOC es una de las enfermedades psiquiátricas en las que se suponen unas alteraciones morfofuncionales más sólidas como explicación de la sintomatología. Aunque no

existen aún evidencias claras, las técnicas de neuroimagen han ofrecido y ofrecerán numerosos datos con los que intentar objetivar anomalías de carácter orgánico relacionadas con la enfermedad.

1.3.1. Definición

"¿De dónde viene esa llamada? ¿Qué me pasa, que todos los ruidos me aterran? ¿Qué manos tengo aquí? Ah, me sacan los ojos. El océano entero del gran Neptuno, ¿lavará y limpiará esta sangre de mis manos? No, más bien mis manos dejarán encarnado el multitudinario mar, haciendo rojo el verde" (HAMLET 1994).

De este modo Shakespeare, en el siglo XVII, inmortalizó las obsesiones y los rituales de lavado en el personaje de Macbeth, atormentado por la culpa.

El TOC es una enfermedad psiquiátrica de curso crónico y/o recurrente caracterizada por dos fenómenos clínicos relacionados entre sí: las obsesiones y las compulsiones.

Las obsesiones se definen como ideas intrusas y repetitivas, que el paciente reconoce como generadas por él mismo y vividas con rechazo por su carácter reiterativo y absurdo. Estas ideas escapan a la capacidad de control del paciente, invaden todo su pensamiento y generan una importante ansiedad. La ideación obsesiva puede adoptar distintas formas: temores, representaciones o imágenes mentales, ideas, impulsos o dudas. Respecto a su contenido, éste puede ser muy amplio, aunque se describen con mayor frecuencia una serie de temáticas: temores de contaminación, dudas, preocupaciones somáticas, necesidad de orden y simetría, pensamiento mágico en relación con futuras adversidades o catástrofes, aspectos acerca de la orientación sexual y cuestiones religiosas o morales.

Las compulsiones se definen como actos motores o mentales, de carácter habitualmente repetitivo, que el individuo realiza para aliviar (al menos temporalmente) la ansiedad que le generan las ideas obsesivas. Típicamente el contenido de la compulsión guarda relación con la idea obsesiva que pretende aliviar, apareciendo así compulsiones de limpieza o lavado, comprobación, orden o rituales absurdos secundarios a un pensamiento mágico de tipo catastrófico. Una característica importante de los fenómenos obsesivos es la resistencia, en forma de lucha interna, que el paciente opone a la ideación obsesiva y a la realización de las

compulsiones. El sujeto tiene conciencia acerca de lo absurdo y parásito de las mismas. Sin embargo, esta resistencia no es constante y a menudo fluctúa en los diferentes ámbitos de la vida del paciente. Algunos sujetos controlan las obsesiones y rituales estrictamente en su ámbito laboral, a costa de un gran esfuerzo, y se ven sobrepasados por ellas en el doméstico.

También hay cambios a lo largo de la evolución del trastorno, de modo que los pacientes con un curso más cronificado pueden presentar una resistencia prácticamente nula a los síntomas.

Es importante no confundir las compulsiones con otro tipo de actos motores como las impulsiones, fenómenos motores puros, habitualmente de carácter automático, explosivo o en cortocircuito, tras los que no existe una elaboración cognitiva, a los que el paciente no opone resistencia y cuya interrupción genera escasa ansiedad, más propios de la patología neurológica.

En la mayoría de los pacientes, obsesiones y compulsiones se presentan asociadas. A partir del análisis del contenido de las mismas, se ha establecido la existencia de distintos subgrupos clínicos, siendo los más frecuentes aquellos con temores de contaminación y rituales de lavado y limpieza y los dubitativos con rituales de comprobación. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes no refiere una única temática obsesiva, sino que a lo largo de la historia natural del trastorno ésta puede ir variando y con frecuencia coexistir distintos contenidos obsesivos. Se describe también la existencia de obsesiones puras, sin compulsiones, en forma por ejemplo de rumiaciones obsesivas acerca de cuestiones morales o dudas en cuanto a la orientación sexual. Este subtipo de pacientes representa aproximadamente un 20-30% de los casos, sin embargo debe siempre valorarse la existencia de rituales mentales (en forma de revisiones, repetición de palabras o números, etc.) que pueden no resultar externamente evidentes, pero que tienen las mismas características y funciones que los rituales motores manifiestos. Asimismo, un pequeño porcentaje de pacientes presentan compulsiones sin ideación obsesiva asociada, como aquellos que presentan una necesidad patológica de perfeccionismo y meticulosidad ^(VALLEJO J 1995).

1.3.2. Epidemiología

La prevalencia del TOC es un tema controvertido. Estudios iniciales arrojaban cifras del 0,05% (BLACK A 1974) en la población general, aunque se consideraba que las cifras reales podían ser más elevadas dada la tendencia de los pacientes a ocultar (a menudo durante años) sus síntomas. Actualmente se considera que la proporción de TOC entre pacientes psiquiátricos ambulatorios se sitúa alrededor del 1%, y la cifra con respecto a las hospitalizaciones de estos cuadros oscila, según los autores, de 0,1 a 4%. No obstante todavía es prematuro delimitar una cifra exacta, pues, si bien las estadísticas clásicas podían omitir muchos casos que permanecían en su medio sin visitarse o demoraban extraordinariamente el hacerlo, los trabajos actuales parecen incluir casos que, aun teniendo síntomas obsesivos, no constituyen una auténtica enfermedad (VALLEJO J 1998).

En cuanto a la edad de inicio, el TOC es un trastorno de inicio infanto-juvenil (entre dos tercios y la mitad de los pacientes refieren los primeros síntomas antes de los 18 años) siendo poco frecuente el inicio de la clínica después de los 35 años. Es frecuente que transcurran entre 1 y 2 años entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica. En una proporción importante de pacientes (entre el 50 y el 70%) puede identificarse algún tipo de acontecimiento vital estresante que podría actuar como el desencadenante del inicio de los síntomas, tal y como sucede en otras patologías psiquiátricas. Respecto a la distribución por sexos, el trastorno tiene una prevalencia igual entre hombres y mujeres, habiéndose observado que en los varones el inicio de la clínica es más precoz y es más frecuente la presencia de tics durante la infancia (ANGST J 1993).

Sin que existan demostraciones fehacientes, se tiende a considerar que el obsesivo se ubica más bien en clases sociales acomodadas. Igualmente, hay una corriente general que opina que el paciente obsesivo tiene una buena dotación intelectual y un nivel de formación alto (VALLEJO J 1998).

1.3.3. Clínica

La clínica obsesiva se desarrolla en el plano del pensamiento o de la acción. Síntomas obsesivos pueden aparecer tanto en situaciones especiales de la vida cotidiana como acompañando a otras patologías (psiquiátricas o neurológicas) o en el seno del auténtico TOC. En situaciones de agotamiento y estrés pueden aparecer fenómenos como releer un

texto, repetir frases, no poderse desprender de una frase o canción que surge reiteradamente en el pensamiento, repetir determinados movimientos, contar objetos o cualquier fenómeno similar cuya naturaleza obsesivoide se manifiesta por la reiteración incoercible. Tales estados desaparecen una vez que cede el agotamiento, el conflicto o la situación de tensión que los origina. Se deben clasificar estos síntomas (del mismo modo que los asociados a patologías neurológico-psiquiátricas como la depresión, esquizofrenia, síndrome de la Tourette, encefalitis, etc) como obsesivoides. (VALLEJO J 1998)

Además de las obsesiones y compulsiones, fenómenos básicos del trastorno ya comentados en la definición del mismo, éste se acompaña en la mayoría de los casos, de síntomas de la esfera afectiva. Esta sintomatología se relaciona con la conciencia de absurdidad que el paciente mantiene y con la interferencia de la clínica obsesiva en su funcionamiento socio-laboral; así es frecuente que el paciente refiera tristeza, anhedonia, pérdida de ilusión, trastornos del sueño y del apetito, etc.

El TOC se ve a menudo como un concepto unitario y un paciente puede cumplir los criterios diagnósticos de la enfermedad con ideas obsesivas, actos compulsivos o una combinación de ambos. Sin embargo, en los últimos años se han abierto clínicas especializadas en el TOC que admiten a un número suficiente de pacientes como para examinar diversos subgrupos de este trastorno. La consecuencia de este avance es que los expertos actuales son capaces de determinar si existen subgrupos de pacientes con TOC que respondan a diferentes tratamientos. Además, si los expertos pueden definir claramente los tipos de conducta y las experiencias subjetivas de los pacientes con TOC, es posible realizar estudios epidemiológicos para determinar el inicio, la prevalencia y el curso del trastorno en los diferentes subgrupos (JENIKE MA 1997). Además esta diferenciación categorial redundante en la posibilidad de establecer hipótesis etiológicas de la enfermedad al poderlas relacionar con hallazgos experimentales en neuroimagen o neurobiología.

De manera clásica se han descrito cuatro síndromes básicos (INSEL TR 1985), los cuales se esquematizan en la **Tabla 1-2**: 1) obsesivos con rituales de limpieza; 2) dubitativos con rituales de comprobación; 3) rumiadores con pensamientos, pero sin conductas obsesivas, y 4) obsesivos con enlentecimiento y escasas manifestaciones de ansiedad.

Profundizando en aspectos clínicos concretos, el número de posibles obsesiones y compulsiones que se pueden presentar en la enfermedad es muy diverso. No obstante, con una experiencia suficiente con estos pacientes, se verifica que la calidad de los síntomas es más estereotipada.

Tabla 1-2. Subgrupos de pacientes obsesivos según Insel ^(INSEL TR 1985). Modificado de Vallejo J 1998.

Obsesión	Compulsión	Resistencia	Consecuencias	Frecuencia (%)
Contaminación	Lavados	Moderada	Conducta de evitación	50
Dudas	Comprobación	Elevada	Culpa	25
Pensamientos intrusos	Ausente	Compulsiva	Internas (no aparentes)	15
Lentitud obsesiva primaria	Ausente	Baja	Ansiedad baja	10

En un estudio prospectivo clínico-terapéutico de más de 15 años de desarrollo se describieron los rasgos de más de 1000 pacientes con TOC ^(RASMUSSEN SA 1988), esquematizándose en la **Tabla 1-3** los más frecuentes. Los síntomas más habituales implican contaminación, duda patológica, pensamientos sexuales y agresivos, preocupaciones somáticas y la necesidad de simetría y precisión.

Tabla 1-3. Sintomatología obsesivo-compulsiva en el momento de la admisión en una muestra de 1000 pacientes. Modificado de Rasmussen SA 1998.

Obsesiones	(%)	Compulsiones	(%)
Contaminación	50	Comprobación	61
Duda patológica	42	Limpieza	50
Somáticas	33	Recuento	36
Necesidad de simetría	32	Necesidad de preguntar o confesar	34
Agresividad	31	Simetría y precisión	28
Sexuales	24	Almacenamiento	18
Obsesiones múltiples	72	Compulsiones múltiples	58

Respecto al curso del trastorno, éste tiende a la cronicidad, siendo lo más habitual un curso fluctuante con fases de resolución y mejoría de la clínica y otros periodos de mayor gravedad sintomática.

1.3.4. Etiopatogenia

El TOC fue considerado inicialmente un trastorno de base psicológica, sin embargo, estudios posteriores han permitido establecer que se trata de una patología con un sustrato biológico en la que se hayan implicados distintos neurotransmisores (hasta ahora el más estudiado ha sido la serotonina) y varios circuitos neuronales, especialmente los que relacionan el córtex orbitofrontal y los ganglios basales, según se desprende de los estudios llevados a cabo con técnicas de neuroimagen funcional ^(RAUCH SL 1996).

Aparte de las explicaciones psicodinámicas, neurofisiológicas (alteraciones en el EEG), genéticas o traumáticas, existen tres modelos neurobiológicos básicos en la etiopatogenia del TOC: el modelo córticoestriatal, el amigdalocéntrico y el modelo neuroquímico (hipótesis serotoninérgicas o dopaminérgicas) ^(JENIKE 1998).

Profundizando en el modelo córticoestriatal, el córtex orbitofrontal, el cíngulo y los núcleos caudados forman parte de un circuito (que también incluye al tálamo) que parece estar implicado en la regulación de los procesos conscientes de percepción emocional y de los comportamientos repetitivos ^(MODELL J 1989 BAXTER LR 1990). Lesiones en los lóbulos frontales causan inflexibilidad y una pérdida de la respuesta inhibitoria ^(MILNER B 1963), siendo estos comportamientos análogos a las repeticiones, pensamientos estereotípicos y acciones de los TOC.

El estriado está formado por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo *accumbens* (estriado ventral). Clásicamente, se pensaba que el papel de los ganglios basales, incluido el estriado, se limitaba a modular las funciones motoras. Sin embargo, más recientemente se ha aceptado un esquema mucho más complejo, que reconoce también al estriado funciones afectivas y cognitivas.

En la **Figura 1-7** se intenta conceptualizar el circuito corticoestriatal o, más exactamente, las vías corticoestriadotalámicas basándose en un modelo integrador de varias teorías propuesto por el grupo de Baxter y Saxena ^(SAXENA S 1998). Unas vías estriadotalámicas

denominadas *directa* e *indirecta* actúan paralelamente y ejercen una influencia final opuesta sobre el tálamo. El sistema *directo* se denomina así porque representa proyecciones directas desde el estriado hasta el globo pálido interno, con una influencia neta excitatoria sobre el tálamo. Por el contrario, el sistema *indirecto* posee proyecciones del estriado al pálido interno a través del sistema de control indirecto de ganglios basales (pálido externo y núcleos subtalámicos) ejerciendo un efecto neto inhibitorio sobre el tálamo.

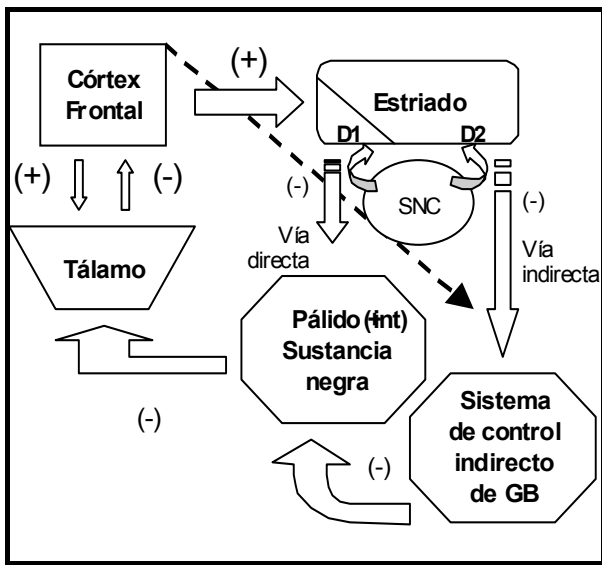


Figura 1-7. Conceptualización del circuito frontal-subcortical. La influencia local de cada proyección se señala como excitatoria (+) o inhibitoria (-). Se ha descrito un "sistema de control indirecto de los ganglios basales" que implica a la región externa del núcleo pálido y a núcleos subtalámicos. Del diagrama de ambos sistemas se deduce que la vía directa tiene una influencia excitatoria neta sobre el tálamo, mientras que la vía indirecta, a través del descrito como sistema de control indirecto de GB, tiene una influencia neta inhibitoria. El córtex frontal tiene proyecciones de carácter excitatorio hacia vías internucleares indirectas. SNC, sistema nervioso central; GB, ganglios basales. (Modificado de Saxena S 1998a).

Los circuitos córticoestriatales presentan múltiples funciones normales, incluyendo el procesamiento y/o filtración de la información de modo que no alcance el dominio consciente, así como la mediación en las conductas automáticas o estereotipadas antes citadas. Por ello, es atrayente sugerir que la disfunción de los sistemas córticoestriatales podría explicar los fenómenos intrusivos y las conductas repetitivas ritualizadas que se llevan a cabo en respuesta a las obsesiones, que son los síntomas marcadores del TOC (JENIKE 1998). Esta hipótesis cuenta con un apoyo adicional en la literatura clínica y de investigación. Por ejemplo, lesiones conocidas de este sistema pueden producir fenocopias de los TOC, y lo que es más importante, los estudios de pacientes obsesivo-compulsivos demuestran la existencia de anomalías en la estructura y función de los elementos córticoestriatales como se verá más adelante. Resulta interesante un estudio de SPECT cerebral en 6 pacientes con TOC secundario a lesiones neurológicas en regiones frontales y ganglios basales. Todos los SPECT

demostraron disminución del flujo sanguíneo en los lóbulos temporales y áreas focales anormales en los lóbulos frontales (combinando aumentos y disminuciones del flujo). Los autores postularon que los aumentos de actividad eran debidos a mecanismos compensatorios (HUGO F 1999).

El esquema del circuito córticoestriatal afectado se adapta bien a los datos que implican a los elementos de estos circuitos. Tanto anomalías en los estudios de neuroimagen que estudiaremos más adelante, como déficits sutiles en estudios neuropsicológicos, como incluso procedimientos neuroquirúrgicos que interrumpen el circuito y que reducen los síntomas del TOC, apoyan la hipótesis etiopatogénica córticoestriatal del TOC.

Existen dos modelos (esquematisados en la **Figura 1-8**) que intentan explicar la hiperactividad que se observa en la corteza orbitofrontal, el tálamo y el núcleo caudado (hallazgos más frecuentes en neuroimagen) de los pacientes con TOC. Se presenta el modelo propuesto por Baxter y cols. (BAXTER LR 1990) en el que la hiperactividad del caudado es insuficiente para controlar la función inhibitoria del tálamo; y el propuesto por Modell y cols. (MODELL JG 1989) en el que la hiperactividad del caudado actúa directamente, excitando el tálamo.

La conciliación de ambos modelos se ha conseguido a través de la elaboración de las vías directa e indirecta antes descritas. El déficit de control eficaz a nivel del tálamo puede ser secundario a un desequilibrio entre las vías directa e indirecta. De forma específica, la dominancia patológica del sistema directo sería consistente con la desinhibición o excitación del tálamo a través de la vía corticoestriadotalámica colateral.

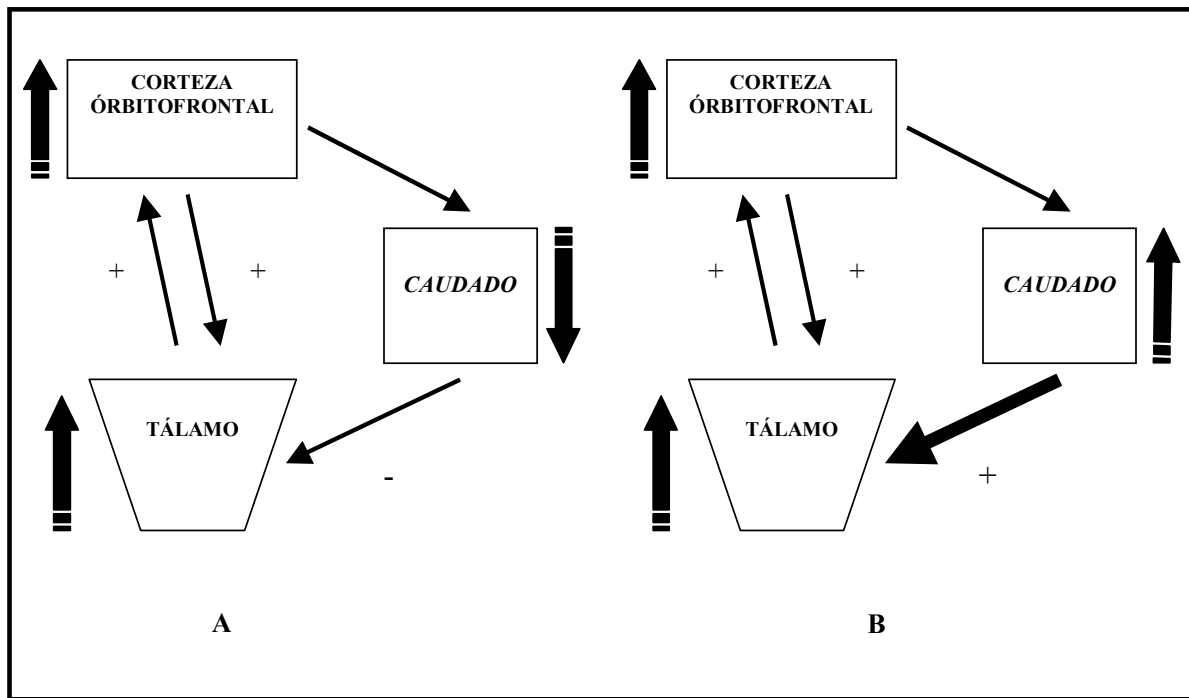


Figura 1-8. Modelos de la fisiopatología del TOC. A: modelo propuesto por Baxter ^(BAXTER LR 1990). B: modelo propuesto por Modell ^(MODELL JG 1989). En ambos modelos se produce un aumento de la actividad cortical y talámica. Difieren en que en un caso la explicación es por disminución de la inhibición del tálamo por el caudado y otro por el aumento de la activación del tálamo por el caudado. En ambos casos el resultado final es un aumento de la función talámica. El modelo de vías directas e indirectas descrito en la anterior figura podría conciliar ambas teorías. Modificado de Jenike MA 1998.

En los individuos con determinados patrones de disfunción estriatal, la forma más adaptativa de producir una modulación estriadotalámica podría ser a través de la realización de pensamientos o conductas muy ritualizados que activan las redes estriadotalámicas vecinas intactas. De este modo, las compulsiones o los tics pueden representar el método más fácilmente disponible, aunque ineficaz, para reclutar los remanentes viables de la vía corticoestriadotalámica colateral, reprimiendo así el circuito reverberante corticotalámico incontrolado. Esto podría explicar por qué estas conductas requieren en ocasiones numerosas repeticiones antes de precipitar el reposo de los síntomas intrusivos ^(JENIKE MA 1998).

Este modelo etiopatogénico tan complejo que se ha descrito es muy atractivo si tenemos en cuenta los hallazgos de neuroimagen, priorizados en este trabajo. No obstante carece de una explicación adecuada para los acompañantes motivacionales y afectivos del TOC. Posiblemente, la ansiedad y/o los impulsos que acompañan a los síntomas intrusivos y que dan lugar a las conductas repetitivas estén mediados por el sistema límbico o paralímbico ^(JENIKE MA 1998).

1.3.5. Diagnóstico

En la actualidad se ubica al TOC dentro de los trastornos de ansiedad, junto con otras patologías que antiguamente se englobaban dentro del concepto de neurosis.

Los criterios diagnósticos actuales de la enfermedad obsesivo-compulsiva son los que se especifican en la **Tabla 1-4**.

Tabla 1-4. Criterios diagnósticos del TOC según el DSM-IV. Clasificación dentro de los trastornos de ansiedad F42.8 Trastorno obsesivo-compulsivo [300.3] Codificación CIE-10. Trascrito de American Psychiatric Association 1994.

A. Se cumple para las obsesiones y compulsiones:

Las obsesiones se definen por:

- (1) pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos
- (2) los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real
- (3) la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos
- (4) la persona reconoce que estos pensamientos, impulso o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)

Las compulsiones se definen por:

- (1) comportamientos (p. ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (p. ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente
- (2) el objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos.

B. En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales. **Nota:** este punto no es aplicable en los niños.

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de una hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

D. Si hay otro trastorno del Eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).

E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

Especificar si existe poca conciencia de enfermedad (durante la mayor parte del tiempo, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales).

TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta revisión. CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión.

El diagnóstico de la enfermedad es exclusivamente clínico, a partir de los síntomas que presenta el paciente. Debido a la baja frecuencia de enumeración espontánea de la sintomatología, es necesario preguntar directamente sobre la presencia de síntomas obsesivos en pacientes sospechosos de padecer la enfermedad.

La evaluación de la gravedad se suele hacer a partir de la repercusión del TOC en las actividades del paciente, así como a través de evaluaciones psicométricas. En este sentido puede ser útil el Inventario obsesivo compulsivo de Yale-Brown o "Yale-Brown obsessive-compulsive scale" (Y-BOCS) ^(GOODMAN WK 1989).

En el diagnóstico diferencial es importante descartar la presencia de estados depresivos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad-angustia y, especialmente, del trastorno obsesivo de la personalidad, en el que los rasgos obsesivos son egosintónicos y no conllevan la continua lucha de los genuinos TOC; además, la presencia de un trastorno obsesivo de la personalidad no es condición necesaria ni suficiente para la génesis de un TOC ^(VALLEJO J 1995).

1.3.6. Tratamiento

Respecto al tratamiento del TOC, se conoce desde hace más de 20 años la eficacia como antiobsesivo de la clomipramina, un antidepresivo tricíclico de acción serotoninérgica. Esta acción antiobsesiva se ha demostrado independiente del efecto antidepresivo, y de hecho no se ha hallado en otros antidepresivos heterocíclicos como la amitriptilina o imipramina. Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y sertralina) han demostrado, en los estudios realizados, ser eficaces en el tratamiento de los síntomas obsesivos, con un perfil de buena tolerancia dada la escasez de efectos secundarios. En estos fármacos las dosis terapéuticas establecidas se hallan en un rango superior al empleado en el tratamiento de los cuadros depresivos ^(PICCINELLI M 1995). A menudo la infradosificación del tratamiento obsesivo es una de las causas de ausencia de respuesta al mismo. Aproximadamente un 50-60% de los pacientes obsesivos presenta una mejoría clínica significativa con alguno de los tratamientos descritos. En aquellos pacientes que se muestran resistentes pueden emplearse otras terapéuticas como los inhibidores de la monoaminoxidasa

o fármacos potenciadores, asociados a los serotoninérgicos, como el carbonato de litio, la carbamacepina o incluso neurolépticos como el pimozole o el haloperidol, estos últimos con resultados no concluyentes.

Además del tratamiento farmacológico, numerosos estudios establecen la utilidad el abordaje conductual en el TOC, con resultados similares a los obtenidos con la terapia farmacológica (mejoría clínica en el 50-60% de los pacientes). Se han mostrado útiles técnicas de exposición in vivo e imaginada, prevención de respuesta en pacientes con rituales y técnicas de paro del pensamiento en pacientes rumiadores sin rituales. La mayor tasa de respuesta se describe en pacientes con temores de contaminación y rituales de lavado y limpieza, y la más baja en pacientes con obsesiones aisladas, sin compulsiones. La psicofarmacología y el tratamiento conductual no son terapéuticas excluyentes, considerándose actualmente que la combinación de ambos abordajes representa el tratamiento más adecuado para el TOC.

Para aquellos pacientes resistentes a todos los abordajes terapéuticos y con una clínica severa e invalidante se emplea la psicocirugía (capsulotomía anterior o cingulotomía estereotáctica) con respuesta satisfactoria en aproximadamente la mitad de los casos ^(DOLBERG OT 1997). En cuanto a la cingulotomía anterior como tratamiento de los pacientes refractarios a otras terapias, un estudio reciente sobre seguimiento a largo plazo de 44 pacientes tratados con la citada técnica ^(DOUGHERTY DD 2002) ha mostrado una respuesta completa en el 32% de los mismos y una respuesta parcial del 45%. La presencia de efectos secundarios fue muy baja. Este fenómeno de mejoría en el que parecen reducirse los síntomas si se disrumpen regiones del lóbulo frontal o sus proyecciones es conocido desde los años 80 ^(TIPPIN J 1982). A la vista de estos resultados se puede considerar la técnica quirúrgica como una opción válida en el tratamiento del TOC cuando fracasan otras terapias.

Los estudios de neuroimagen tienen un gran valor en psiquiatría ya que pueden ayudar a descifrar la patogénesis y mantenimiento de la enfermedad, además de permitir desarrollar nuevos métodos diagnósticos o tratamientos ^(ROSEMBERG DR 2000). También pueden ser usados en la monitorización de los tratamientos biológicos o psicosociales ^(WEINBERGER DR 2000).

La identificación de anormalidades específicas en la anatomía cerebral, bioquímicas y funcionales pueden permitir, por ejemplo, representar diferentes formas etiológicas o genéticas de la enfermedad que permitan planificar formas específicas de tratamiento. Varios investigadores ^(BRODY AL 1998, SAXENA AL 2002) han identificado distintos patrones del metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes adultos con TOC que predicen una respuesta

diferencial a los tratamientos con terapias cognitivas o con inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Rauch ^(RAUCH SL 2000 b) sugiere que los estudios de neuroimagen cerebrales pueden suministrar fenotipos biológicos (*endofenotipos*) para los estudios genéticos del TOC que sean más homogéneos que los clínicos. Además los perfiles de imagen pueden ser analizados como aspectos categoriales o cuantitativos.

1.4. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO DEL TOC

La neuropsicología es la rama de la psicología centrada en las interacciones cerebro-conducta, es decir, entender cómo controla el cerebro las funciones cognitivas superiores como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, la memoria y el razonamiento. Aunque en un principio esta ciencia se aplicó a enfermedades neurológicas, recientemente se ha empezado a aplicar a trastornos psiquiátricos. Especialmente en el TOC, los componentes de la función cognitiva afectados con mayor frecuencia son las aptitudes visuoespaciales, memoria no verbal y capacidad ejecutiva. Dejando aparte alteraciones en las pruebas neuropsicológicas evidentes en las dos primeras aptitudes (que escapan al contexto de este trabajo) nos centraremos en la alteración de la capacidad ejecutiva en el TOC.

En las tareas ejecutivas cerebrales pueden discernirse conceptualmente cuatro componentes: 1) voluntad, 2) planificación, 3) acción propositiva, y 4) ejecución efectiva. Cada una de ellas engloba una serie de comportamientos relacionados con la actividad. Sin embargo, es difícil encontrar un paciente con afectación específica de uno sólo de los componentes de la citada tarea. Generalmente las alteraciones consisten en una acumulación de deficiencias en la cual una o dos aparecen especialmente prominentes.

Centrándonos en la planificación, la identificación y organización de los pasos y elementos necesarios para desarrollar una intención o conseguir un objetivo involucra un elevado número de capacidades. Para planear, una persona debe ser capaz de conceptualizar cambios de las circunstancias presentes, tratar objetivamente consigo mismo en relación con el medio

y observar ese medio objetivamente (LEZAK MD 1995). El sujeto planificador también debe valorar alternativas, sopesar elecciones y conjuntar las ideas secuenciales y jerárquicas necesarias para desarrollar un plan. Son necesarios además un buen control de los impulsos, una memoria razonablemente intacta y una capacidad de mantener la atención.

Existen pruebas neuropsicológicas que evalúan la capacidad de planificación, las cuales se pueden agrupar en cuatro grandes grupos: 1) solución de laberintos ("Porteus maze test" (PORTEUS 1968)), 2) escala de inteligencia infantil de Wechsler ("Wechsler intelligence scale for children" (WISC-III 1991)), 3) test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin card sorting test), y 4) las que podríamos calificar como pruebas con torres (Hanoi, Londres y Toronto). Estas torres consisten en que el sujeto estudiado debe buscar una solución propuesta por el investigador, partiendo de una posición inicial, mediante movimientos de piezas, y respetando unas normas que regulan la manera de efectuar los citados movimientos.

Específicamente en la prueba de la TH se pretende reproducir una posición inicial de cuatro cilindros ordenados por tamaños desde un vástago de madera inicial hasta otro final (ver **Figura 1-8**).

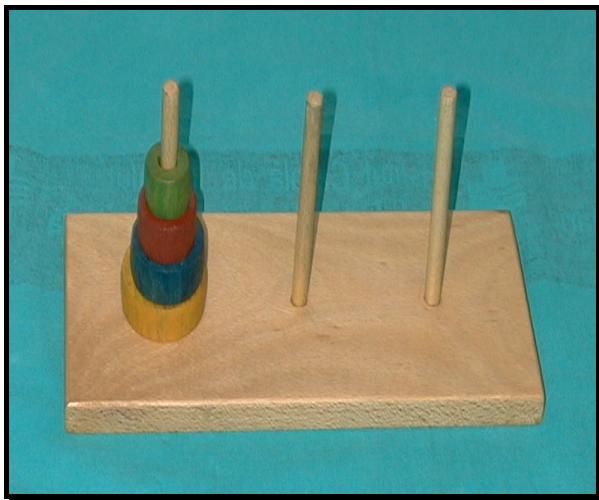


Figura 1-8. Prueba neuropsicológica de la Torre de Hanoi. Para la consecución de la prueba los participantes deben determinar el orden de movimientos necesario para colocar de nuevo los cuatro cilindros coloreados desde la posición inicial en el primero de tres vástagos hasta el último en la misma posición. Existen dos condiciones para la realización de los movimientos: 1) sólo pueden moverse los cilindros de uno en uno y 2) cuando hay dos o más cilindros en un vástago nunca puede haber un cilindro encima de otro de tamaño inferior.

Esta prueba ha sido usada para examinar las capacidades del sujeto para resolver problemas complejos (SIMON HA 1975). Shallice (SHALLICE T 1982) fue el primero en adaptar este examen en la valoración de la respuesta a la planificación en pacientes con lesiones cerebrales. Arguyó que, debido a su novedad, el juego exige al sujeto formular un plan para llegar a la solución. Este plan debe incluir un objetivo general que se descompone en diversos *subobjetivos* los cuales han de ser cuidadosamente ordenados. El autor encontró déficits

específicos en el tiempo de ejecución de la prueba en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal izquierdo. Análisis posteriores demostraron a Shallice que la dificultad de ejecución de la prueba persistía en estos pacientes aún cuando los déficits visuomotores y atencionales habían remitido. Por lo tanto, se podía concluir que los fallos en la ejecución de la TH reflejaban un déficit específico en la planificación ejecutiva.

Aunque la disfunción frontal como causa del TOC ha sido postulada por investigadores en neuropsicología (BEHAR D 1984, FLOR-HENRY 1979, HARVEY N 1987, WARD CD 1988) la mayoría de los estudios no muestran patrones de un déficit neuropsicológico específico (CHRISTENSEN KJ 1992, MARTINOT JL 1990, ZIELINSKI CM 1991). En la realización de las tareas ejecutivas, aunque las regiones frontales tienen un importante protagonismo, también daños en estructuras subcorticales han producido alteraciones relevantes (LEZAK MD 1994).

Los ganglios basales controlan la planificación motora, coordinando las tareas motoras subsidiarias y lo que MacLean ha denominado *hábito maestro* (MAC LEAN PD 1985). Por tanto, es tentador especular que pacientes con TOC (especialmente los que tienen una necesidad de simetría y precisión) sufren de alguna interferencia en la función del circuito frontoestriadolímbico que interfiere en la capacidad de dirigirse hacia un objetivo, haciéndoles incapaces de distinguir la importancia entre las acciones secundarias y las conductas dirigidas hacia un fin (JENIKE MA 1998).

La conjunción de hallazgos de neuroimagen, la hipótesis etiológica de la disfunción del circuito córticoestriatal y las alteraciones de las pruebas neuropsicológicas permiten establecer un supermodelo neuropsicológico / funcional / estructural de la etiopatogenia del TOC. Este modelo, brillantemente desarrollado por el Dr. Savage en la obra de Jenike, Baer y Minichiello (JENIKE MA 1998), se basa en cuatro conceptos generales: 1) la localización de la disfunción cerebral primaria en el TOC es frontoestriatal, 2) la disfunción de este sistema cerebral da lugar a un trastorno ejecutivo primario, siendo la disfunción de la memoria no verbal una consecuencia secundaria, 3) la disfunción neuropsicológica supone un problema intermedio que influye sobre los síntomas clínicos, y 4) los efectos en los cambios en los síntomas clínicos producen una retroalimentación de la función cerebral, creándose un *círculo vicioso* entre la disfunción cerebral y cognitiva y los síntomas clínicos. Este modelo es complicado y se intenta esquematizar en la **Figura 1-9**.

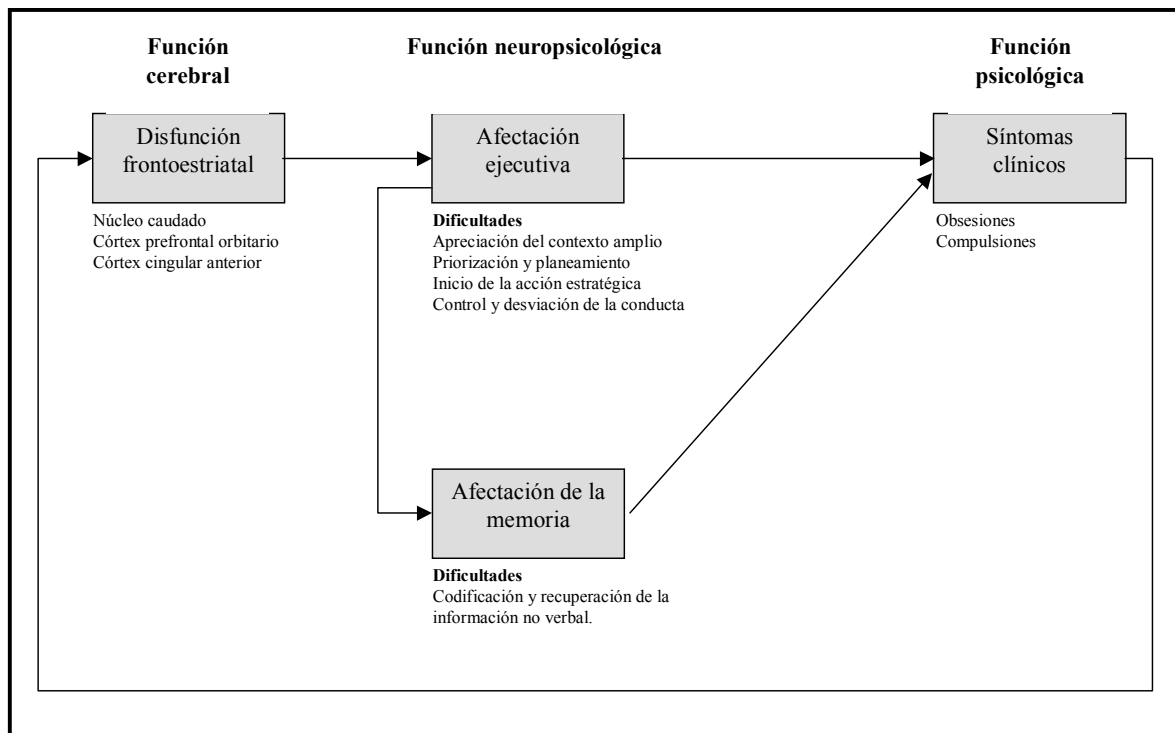


Figura 1-9. Supermodelo de la hipótesis neuropsicológica-funcional del TOC. (Modificado de Jenike MA 1998).

En este supermodelo, la disfunción frontoestriatal da lugar a una alteración de la función ejecutiva que se manifiesta en diferentes formas: 1) dificultad para apreciar ampliamente el contexto ambiental posiblemente porque los datos irrelevantes se hacen intrusivos a nivel de la conciencia y se etiquetan inadecuadamente como importantes, 2) dificultad para priorizar y planear la conducta, 3) dificultad para iniciar una acción estratégica para llevar a cabo el plan, y 4) dificultad para controlar la conducta y *desviarla* hacia un patrón conductual más adecuado cuando los demás son ineficaces. Estos problemas contribuyen a los síntomas clínicos de obsesiones y compulsiones. El deterioro de la memoria, secundario a esta disfunción ejecutiva, también puede contribuir a la dificultad de los pacientes para confirmar la autenticidad de las obsesiones y si las conductas compulsivas son adecuadas o no.

La idea de que la función psicológica influye en la función cerebral se ve apoyada por estudios con PET que muestran una normalización del metabolismo en los pacientes con TOC tras el tratamiento adecuado, ya sea farmacológico o conductual (controlando las obsesiones y compulsiones) (BAXTER LR Jr 1992, SCHWARTZ JM 1996).

El papel de la prueba de NA con la TH tiene, en este paradigma integrador, gran importancia. La dificultad en la realización de la tarea planificativa de la TH por parte de los pacientes muestra de manera plástica todas las dificultades derivadas de la alteración en la

función neuropsicológica. El objetivo principal de esta tesis es relacionar, en pacientes con clínica, las anomalías neuropsicológicas con anomalías del flujo sanguíneo cerebral regional. Se pretende establecer deficiencias funcionales cerebrales en la elaboración de una tarea ejecutiva.

1.5. MÉTODOS DE NEUROIMAGEN EN EL ESTUDIO DEL TOC

En el estudio de la etiología del TOC las técnicas de neuroimagen tienen un importante protagonismo. Tanto las exploraciones morfológicas (TAC y RMN estructural), como las funcionales (SPECT, PET y RMN funcional) han mostrado numerosas alteraciones de la perfusión-metabolismo en la enfermedad. La metodología de los estudios es variada, pudiendo enfocarse el análisis de la enfermedad con diversos protocolos ^(JENIKE MA 1998): 1) los *estudios basales* o de estado neutro consisten en comparar la actividad cerebral entre diferentes grupos, pretendiendo establecer si determinadas regiones presentan alteraciones morfológicas o niveles anormalmente aumentados o disminuidos de actividad, 2) los *estudios pre-postratamiento* obtienen típicamente parámetros de imágenes similares a los obtenidos en estado basal; no obstante, se recogen datos de cada grupo de pacientes antes y después de las actuaciones terapéuticas. Después, la comparación de cada sujeto con el grupo permite a los investigadores determinar si los cambios en la actividad cerebral regional que acompañan a la mejoría sintomática son consecuencia del tratamiento, 3) los *estudios de provocación* de síntomas permiten obtener un conjunto de imágenes durante un estado control y durante un estado de provocación (sintomático), ambos en el mismo grupo de pacientes, y 4) los modelos de *activación cognitiva* emplean tareas para reclutar selectivamente los sistemas cerebrales de interés. De este modo, los investigadores pueden establecer los patrones de actividad cerebral normal en respuesta a tareas estandarizadas y después compararlos con los afectados por la enfermedad a estudio para determinar si en ellos se activan o desactivan con normalidad los sistemas cerebrales correspondientes. La ausencia de estos patrones de reclutamiento normales implica una anomalía de la función cerebral, así como un funcionamiento aberrante

de los sistemas colaterales. Posteriormente, estos estudios se valoran conjuntamente con el análisis de las medidas conductuales para determinar si está afectada o no la realización de la tarea ^(JENIKE MA 1998).

A continuación se detallan los hallazgos morfológicos o funcionales obtenidos mediante las diferentes técnicas de neuroimagen en relación con el TOC.

1.5.1. Tomografía axial computarizada

Los estudios mediante la TAC fueron los primeros en mostrar anomalías estructurales en la enfermedad obsesivo-compulsiva. Sin embargo estos hallazgos no han sido uniformes como se observa en la **Tabla 1-5**.

Tabla 1-5. Estudios mediante TAC en pacientes obsesivos

Estudio, año	Pacientes	Hallazgos
Insel TR 1983b	10 TOC 10 controles	RVSC de TOC = RVSC de controles
Behar D 1984	17 TOC 16 controles	RVSC mayor en TOC
Luxemberg JS 1988	10 TOC 10 controles	Volumen disminuido del caudado en TOC
Stein DJ 1993	24 TOC	Volumen aumentado de ventrículos en TOC

TAC: tomografía axial computarizada. TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. RVSC: ratio ventrículo / sustancia cerebral

En uno de los primeros estudios de Insel y cols. ^(INSEL TR 1983b) se exploraron sujetos con TOC y controles sanos, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos en la ratio ventrículos / sustancia cerebral (un índice de atrofia). En contraste, un estudio de Behar y cols. en adolescentes con TOC ^(BEHAR D 1984) y otro de Stein y cols. ^(STEIN DJ 1993) en adultos, sí que encontraron volúmenes ventriculares significativamente mayores en pacientes que en controles. La ratio ventrículos / sustancia cerebral antes citada no se ha correlacionado significativamente con la severidad de la enfermedad o con tratamientos previos, pero fue mayor en pacientes con compulsiones únicamente, comparada con los que presentaban

obsesiones y compulsiones. Estos hallazgos son concordantes con una reducción del volumen del caudado ya que este núcleo define uno de los bordes mediales del ventrículo.

El grupo de Luxemberg ^(LUXEMBERG JS 1988) encontró que el volumen de los núcleos caudados era significativamente menor en adolescentes afectados de TOC que en controles.

1.5.2. Resonancia magnética nuclear

Comparada con la TAC, la RMN proporciona una mayor resolución espacial, distingue entre sustancia blanca y gris y visualiza las estructuras anatómicas en múltiples planos. Es posible por lo tanto la reconstrucción tridimensional de las estructuras neuroanatómicas y el cálculo de sus volúmenes como se observa en la **Figura 1-10**.

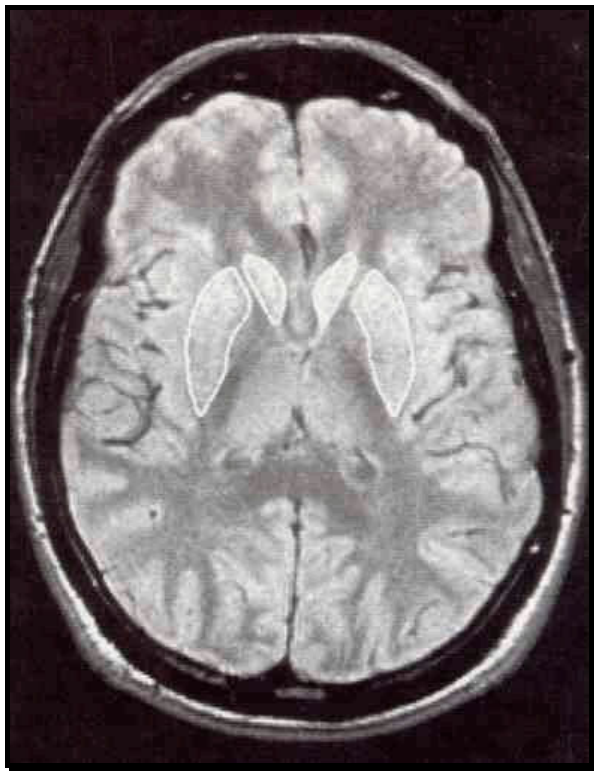


Figura 1-10. Imagen transaxial de resonancia magnética a nivel de ganglios basales. Aparecen delimitados los contornos de los núcleos caudados y putámenes con el objeto de establecer cuantificaciones volumétricas.

Han sido publicadas series de pacientes con TOC que, como hemos citado anteriormente en el apartado del TAC, proporcionan hallazgos pocos consistentes. Algunos estudios han encontrado anomalías en los núcleos caudados, córtex orbitofrontal y cíngulo, los cuales se resumen en la **Tabla 1-6**.

Tabla 1-6. Estudios mediante RMN en pacientes obsesivos

Estudio, año	Pacientes	Hallazgos
Garber HJ 1989	32 TOC 14 controles	Anormalidades T1 en cíngulo en TOC
Kellner CH 1991	12 TOC 12 controles	Volúmenes iguales en caudados de TOC y controles
Scarone S 1992	20 TOC 16 controles	Volumen aumentado caudado D en TOC
Robinson D 1995	26 TOC 26 controles	Volumen disminuido de caudados en TOC
Aylward EH 1996	24 TOC 21 controles	Volúmenes iguales en caudados de TOC y controles
Jenike MA 1996	10 TOC 10 controles	Disminución de sustancia blanca y aumento de córtex en TOC
Breiter HC 1996	13 TOC 6 controles	Activación córtex orbital bilateral, cíngulo, córtex frontotemporal, ínsula, amígdalas y caudados en TOC
	(Provocación de síntomas)	
Roseberg DR 1997	19 niños TOC 19 controles	Menor volumen de estriado y mayores 3º ventriculos en TOC
Ebert D 1997	10 TOC 10 controles	Disminución del N-acetilaspártato en el estriado derecho en TOC
Bartha R 1998	13 TOC 13 Controles	Disminución de N-acetilaspártato en el estriado izquierdo en TOC
Gilbert AR 2000	21 niños TOC 21 controles	Aumento de tamaño de tálamos en TOC
Rauch SL 2000a	9 TOC sometidos a cingulectomía anterior	Reducción significativa del volumen de caudados
Roseberg DR 2001	10 TOC	Aumento de Colina en tálamos tras medicación
Rauch SL 2001	10 TOC 10 controles	Controles activaron el estriado TOC activaron el temporal mesial
	Aprendizaje de secuencia implícita (RMN funcional)	
Bolton J 2001	12 TOC	Modificaciones de Colina en caudados tras medicación
Kim JJ 2001	25 TOC 25 controles	Aumento de densidad de sustancia gris en córtex orbitofrontal izdo y tálamo. Disminución en cerebelo izdo.

RMN: resonancia magnética nuclear. TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. T1: secuencia potenciada en T1.

Garber y cols ^(GARBER HJ 1989) no encontraron anomalías estructurales en RMN de pacientes con TOC mediante inspección visual. No obstante, los que tenían una historia familiar de la

enfermedad presentaban más anormalidades en el cíngulo en la secuencia T1 que los que no tenían antecedentes o los controles sanos. Había también una correlación positiva entre la asimetría izquierda del córtex orbitofrontal y la severidad de los síntomas en los pacientes no medicados con antecedentes familiares de TOC.

Otros grupos de investigación, como el de Scarone ^(SCARONE S 1992) y el de Robinson ^(ROBINSON D 1995) han encontrado alteraciones en caudados (en el primero aumento y en el segundo disminución de volúmenes).

Rosemberg y cols. ^(ROSEMBERG DR 1997) describió volúmenes significativamente reducidos en el putamen y tercer ventrículo agrandado en niños no tratados comparándolos con controles. En cambio el grupo de Kellner ^(KELLNER CH 1991) no ha demostrado anomalías volumétricas en los caudados.

El grupo de Gilbert ^(GILBERT AR 2001), estudiando a niños con TOC, halló anomalías en los tálamos en forma de aumento del volumen de los mismos en comparación con controles.

Mediante técnicas morfométricas basadas en RMN, Jenike y cols ^(JENIKE MA 1996) encontraron que los pacientes con TOC presentaban una disminución significativa de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa y unos volúmenes también significativamente mayores de la sustancia gris cerebral total y opercular que los controles sanos. Especularon que estas anormalidades pueden estar en relación con alteraciones en la muerte neuronal programada, la cual normalmente sucede durante el desarrollo del cerebro, o por una mielinización reducida en los pacientes con TOC.

Una publicación del grupo de Aylward ^(AYLWARD EH 1996) con 44 pacientes y 21 controles sanos puso de manifiesto una correlación directa en pacientes con TOC entre el volumen del putamen y el "National Institute of Mental Health Global Severity Score" y entre el volumen del caudado y la "Hamilton Depression Rating Scale Score" (ambos son tests psicológicos que evalúan la salud mental global y la depresión), pero no observaron correlaciones con la "Y-BOCS (escala evaluadora de la patología obsesivo-compulsiva ya descrita anteriormente).

La RMN funcional fue introducida en 1991 con el uso de contrastes paramagnéticos tales como el gadolinio ^(BELLIVEAU JW. 1991) y, posteriormente con técnicas sin contraste ^(BRADY TJ 1991 y KWONG KK 1992). El término de *funcional* se utiliza de forma genérica para referirse a una amplia variedad de técnicas basadas en la RMN que permiten obtener imágenes que reflejan la función o la química cerebral. No obstante, de manera más específica, el término RMN funcional se usa para la imagen de RMN dependiente del nivel de oxígeno en sangre ^(OGAWA S 1990, KWONG KK 1992). Esta técnica utiliza las propiedades magnéticas intrínsecas de la

hemoglobina para captar en imágenes cambios sutiles en el flujo sanguíneo y en el volumen sanguíneo cerebral.

Estudios funcionales como el de Breiter y cols. ^(BREITER HC 1996) en el que se analizó a pacientes y controles de manera basal y tras provocación sintomática (midiendo los cambios en el nivel de oxígeno sanguíneo regional) han mostrado una activación mayor del 70% en el córtex orbitofrontal medial, frontal lateral, temporal anterior, cíngulo anterior, ínsula, caudado, núcleo lenticular y amígdala en pacientes. En los sujetos normales no se observó ningún área activada. Estos resultados son concordantes con otros métodos de neuroimagen, excepto en la activación límbica y paralímbica.

La espectroscopia por RMN es una técnica in vivo que permite medir concentraciones de moléculas tales como aminoácidos, mioinositol, colina, creatinina y N-acetilaspártato en el tejido cerebral mediante la adquisición del espectro protónico de las citadas moléculas tras un pulso magnético ^(MAIER M 1995). En un estudio de este tipo ^(EBERT D 1997) se describió una disminución del N-acetilaspártato en el estriado derecho en pacientes afectos de TOC en comparación con sujetos sanos. Bartha y cols. ^(BARTHA R 1998) refirió no obstante disminución del N-acetilaspártato en el estriado izquierdo de los TOC. Estudios posteriores ^(ROSEMBERG DR 2001, BOLTON J 2001) mostraron aumentos de colina en tálamos o cambios en caudado tras medicación.

Recientemente, el grupo de Kim ^(KIM JJ 2001) demostró anomalías en la densidad de la sustancia gris en múltiples regiones corticales y subcorticales (entre ellas el córtex orbitofrontal izquierdo y los tálamos). Es de destacar que en este estudio también se encontraron anomalías en el cerebelo izquierdo, lo cual puede tener importancia metodológica en cuanto a la selección de áreas de referencia como se ha comentado en un capítulo anterior.

Un estudio de Rauch y cols. ^(RAUCH SL 2000a) mostró una reducción significativa del volumen del caudado (medido por RMN morfométrica) en 9 pacientes sometidos a cingulotomía anterior, en comparación con el tamaño pretratamiento. Este hecho aboga a favor de que las conexiones córticobasales tienen una clara implicación en el desarrollo del TOC y que cambios distantes del lugar de una intervención quirúrgica tienen tanto una significación clínica como anatómica.

La diversidad de los hallazgos de neuroimagen estructural en el TOC puede reflejar la heterogeneidad de la propia enfermedad. El hecho de que en numerosos estudios de este tipo aparezcan en el estriado volúmenes anormales, asimetrías de tamaño o reducción de los

niveles de N-acetilaspártato sugieren que, por lo menos en un subgrupo de pacientes con TOC, podrían existir anomalías en el desarrollo de los ganglios basales (SAXENA S 1998a).

1.5.3. SPECT cerebral de perfusión

Los trazadores más utilizados para estimar el FSCR en el SPECT cerebral de perfusión son el gas radiactivo inhalado ^{133}Xe y el $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$.

Los primeros estudios de NA fueron practicados con Xe^{133} , el cual permite realizar una cuantificación absoluta del FSCR y un SPECT de activación a los 20 minutos de practicado el basal. La baja resolución de sus imágenes tomográficas (de 16 a 20 mm), que sólo permite valorar el flujo cortical, y la necesidad de una instrumentación especial han limitado su uso.

Como ya se ha comentado con anterioridad, el $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ es un ligando lipofílico que administrado de forma endovenosa atraviesa la barrera hematoencefálica y es extraído en proporción con el flujo sanguíneo cerebral. Una vez dentro de las células del sistema nervioso central (SNC) es atrapado de manera irreversible al ser convertido en una forma hidrofílica.

Otro trazador usado en el SPECT cerebral, aunque con mucha menor frecuencia, es la yodoanfetamina marcada con ^{123}I (^{123}IMP). En estudios de NA el uso de este trazador es limitado ya que la proporcionalidad de la actividad con el FSCR se alcanza a los 20 minutos de su administración.

En la **Figura 1-11** se muestra un estudio de SPECT cerebral con $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, en el que se identifican las estructuras cerebrales en un corte medio cerebral.

Por último, y de implantación más reciente, el etilén dicistinato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$) puede emplearse en SPECT cerebral tanto basal como en estudios de NA de manera similar al $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$.

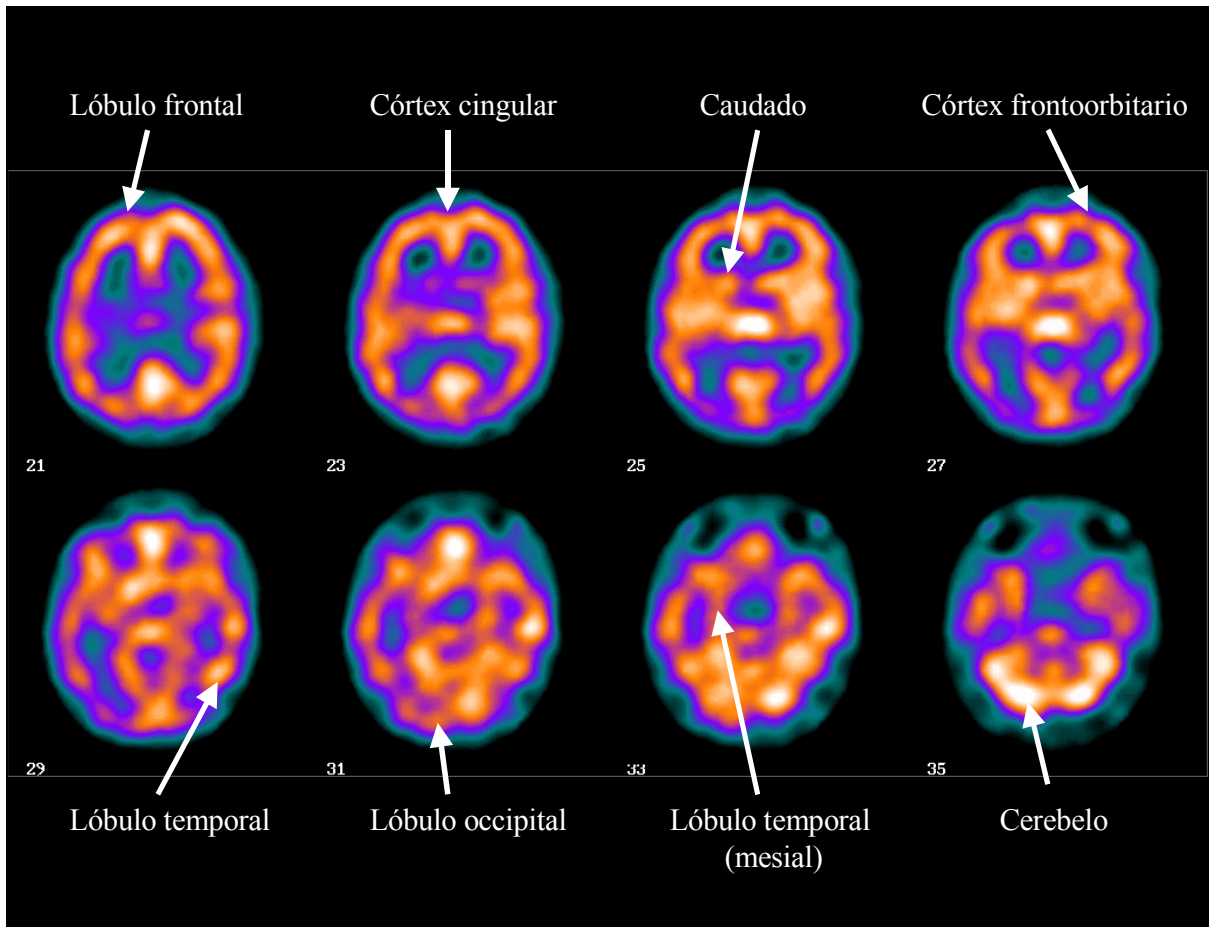


Figura 1-11. SPECT cerebral de perfusión con ^{99m}Tc -HMPAO en un paciente de nuestra serie con TOC. Cortes transversales.

A continuación se analizan los resultados obtenidos por diversos investigadores en cuanto al SPECT cerebral de perfusión en el TOC (**Tabla 1-7**). No obstante la dispersión, en la mayoría de casos las estructuras alteradas están implicadas en el circuito del TOC previamente descrito.

Tabla 1-7. Estudios mediante SPECT cerebral de perfusión en pacientes obsesivos		
Estudio, año, radiotrazador	Pacientes	Hallazgos
ESTUDIOS DE SPECT BASALES		
Machlin SR 1991 ^{99m}Tc -HMPAO	10 TOC 8 controles	Aumento actividad de córtex medial-frontal en TOC

CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

46 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

Rubin RT 1992 ¹³³ Xe ^{99m} Tc-HMPAO	10 TOC 10 controles	¹³³ Xe: TOC=control ^{99m} Tc-HMPAO: aumento actividad parietal y frontal. Disminuida en caudados.
Adams BL 1993 ^{99m} Tc-HMPAO	11 TOC Controles de otro estudio	Disminución actividad en ganglios basales izquierdos en TOC
Edmonstone Y 1994 ^{99m} Tc-HMPAO	12 TOC 12 depresivos 12 controles	Disminución de actividad en ganglios basales de pacientes
Lucey JV 1995 ^{99m} Tc-HMPAO	30 TOC 30 controles	Disminución actividad caudado y tálamo derechos, córtex frontal superior, frontal inferior derecho, temporal izquierdo y parietal izquierdo en TOC
Lucey JV 1997b ^{99m} Tc-HMPAO	15 TOC 15 controles	Disminución actividad caudado derecho y córtex frontal superior en TOC
Crespo-Facorro B 1999 ^{99m} Tc-HMPAO	27 TOC (7 con tics crónicos) 16 controles	Disminución del FSCR en córtex orbitofrontal en los pacientes sin tics comparados con los voluntarios. No diferencias entre los pacientes con tics crónicos y los que no los presentaban.
Busatto GF 2000 ^{99m} Tc-ECD	26 TOC 22 controles	Disminución actividad en córtex orbitofrontal lateral derecho y en cíngulo anterodorsal izquierdo en los TOC. Actividad aumentada en cerebelo
Alptekin K 2001 ^{99m} Tc-HMPAO	9 TOC 6 controles	TOC: hiperperusión de tálamo derecho, córtex frontotemporal izquierdo y orbitofrontal
Busatto GF 2001 ^{99m} Tc-HMPAO	13 TOC aparición precoz 13 TOC aparición tardía 22 controles	Disminución del FSCR en tálamo derecho, córtex cingular y prefrontal inferior en precoces respecto a tardíos. Disminución del FSCR en cíngulo anterior izquierdo y orbitofrontal derecho en precoces respecto a controles. Aumento del FSCR en cerebelo derecho. Disminución en córtex orbitofrontal en tardíos respecto a controles.
ESTUDIOS PRE - POSTRATAMIENTO		
Hoehn-Saric R 1991a ^{99m} Tc-HMPAO	6 TOC tratados con fluoxetina	Disminución actividad en córtex frontal medial
Rubin RT 1995 ¹³³ Xe ^{99m} Tc-HMPAO	10 TOC tratados con clomipramina	Disminución actividad cortical global en TOC
Fernández A 1998	17 TOC tratados con	Diferencias significativas en TOC en núcleos basales bilaterales pre y postratamiento y con controles pretratamiento

CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

^{99m} Tc-HMPAO	clomipramina 17 controles	
Hoehn-Saric R 2001	16 TOC tratados con sertralina y desipramina	<u>Setralina</u> : reducción del FSCR en prefrontal y temporal derechos. <u>Desipramina</u> : reducciones de flujo difusas en frontales y temporales izquierdos.
^{99m} Tc-HMPAO		<u>Respondedores-no respondedores</u> : en el estudio basal, los primeros mostraban un mayor FSCR en regiones frontales, cíngulo y ganglios basales
Kim MC 2001	8 TOC tratados mediante leucotomía límbica. 8 controles	Disminución del FSCR en el córtex frontal medial, cíngulo y estriado
ESTUDIOS DE PROVOCACIÓN DE SÍNTOMAS		
Zohar J 1989	10 TOC	Aumento de FSC con estímulos imaginarios Disminución del FSC con exposición in vivo
¹³¹ Xe		
Hollander E 1995	14 TOC estimulados con m-CFP	Aumento de la perfusión cortical global
¹³¹ Xe		
Stein DJ 1999	14 pacientes estimulados con sumatriptán	Disminución de la actividad en frontales reversible tras tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina
^{99m} Tc-HMPAO		
ESTUDIOS DE NEUROACTIVACIÓN MEDIANTE ESTÍMULOS COGNITIVOS		
Lucey JV 1997	19 TOC 19 controles	Correlación positiva entre alteraciones en la ejecución del WCST y FSCR frontal y de caudado izquierdo
^{99m} Tc-HMPAO	WCST	
Martín Comín J 2000	15 TOC 10 controles	Activación del caudado izquierdo en controles. No activación en pacientes
^{99m} Tc-HMPAO	neuroactivación con Torre de Hanoi	

^{99m}Tc-HMPAO: Tecnecio 99 metaestable- hexametil propilen amino oxima. ¹³³Xe: Xenón 133. FSCR: flujo sanguíneo cerebral regional. FSC: flujo sanguíneo cerebral. m-CFP: m-clorofenilpiperacina. WCST: "Winsconsin Card Sorting Task". ^{99m}Tc-ECD: Tecnecio 99 metaestable- etilen dicistinato.

Comenzando con los *estudios basales* comparando pacientes con voluntarios, el grupo de Machlin (MACHLIN SR 1991), estudió a 10 TOC y 8 sujetos sanos con ^{99m}Tc-HMPAO analizando únicamente los lóbulos frontales y el cíngulo. Los pacientes presentaron un aumento

significativo de la actividad regional medial-frontal con respecto al córtex global. Este aumento no estaba relacionado con los síntomas pero sí que presentaba una correlación negativa con la ansiedad en un análisis de regresión (lo que fue también observado por Gur y cols. (GUR RC 1987)). Tras 4 meses de tratamiento con fluoxetina, la hiperperfusión frontal disminuyó notablemente, del mismo modo que los síntomas (HOEHN-SARIC 1991a).

Otros estudios, esta vez con ^{133}Xe (RUBIN RT 1992 y 1995), no mostraron diferencias significativas en la perfusión cerebral regional ni comparando pacientes TOC con controles, ni evaluando posibles cambios entre un estado basal y una mejoría postratamiento. No obstante, estos mismos pacientes evaluados con $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ presentaron un incremento en la captación de trazador en el córtex orbitofrontal, parietal alto (bilaterales) y en el posterofrontal izquierdo. El FSCR estaba significativamente reducido en los caudados en comparación con sujetos sanos. Tras el tratamiento (estudio de 1995) se normalizó la actividad en las regiones corticales descritas como hiperactivas en el estudio basal, pero no hubo cambios en la hipoactividad de los ganglios caudados. Las discrepancias entre los estudios de ^{133}Xe y los de $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ podrían ser explicadas por la mejor resolución de los estudios con componentes tecneciados, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o membranas celulares al $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ y elevado atrapamiento y conversión de la forma lipofílica inyectada del $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ (RUBIN RT 1995).

Adams y cols. (ADAMS BL 1993) encontraron una perfusión asimétrica de los ganglios basales en 8 de 11 pacientes con TOC sintomáticos comparados con voluntarios sanos. Del mismo modo, el grupo de Edmonstone (EDMONSTONE Y 1994), observó una disminución de la actividad en los ganglios basales de los pacientes estudiando a 12 TOC y comparándolos con 12 depresivos y controles. También constató una correlación positiva entre el grado de ansiedad y la captación en los ganglios basales de los TOC. Compararon a los pacientes obsesivos con depresivos para así evitar que las diferencias entre TOC y pacientes fueran no específicas.

Se han encontrado también hipoperfusiones de los lóbulos frontales, parietal y temporal izquierdos, núcleo caudado derecho y tálamo del mismo lado (LUCEY JV 1995). Los pacientes con pobre comprensión de su enfermedad o con comportamiento esquizo-obsesivo mostraban hipoperfusión de los lóbulos frontales, mientras que los que tenían una adecuada comprensión de su estado tendían a mostrar hiperperfusión de los lóbulos frontales y del cíngulo. El mismo grupo de investigadores, en 1997 (LUCEY JV 1997b), comparó al grupo de TOC con pacientes que presentaban síndrome de estrés postraumático, crisis de pánico y controles sanos. Los grupos con TOC y estrés postraumático mostraron una significativa reducción de

la captación de ^{99m}Tc -HMPAO en el córtex frontal superior y caudado derecho comparados con los controles y con los afectos de crisis de pánico. Los niveles de ansiedad se correlacionaron significativamente con la captación global cerebral en todos los grupos.

En un trabajo de Crespo-Facorro y cols. ^(CRESCO-FACORRO B 1999) en el que analizaron a 27 pacientes con TOC (de los que 7 presentaban tics crónicos) y 16 voluntarios sanos, observaron una disminución del FSCR significativa en el córtex orbitofrontal en los pacientes sin tics comparados con los voluntarios. No había diferencias entre los pacientes con tics crónicos y los que no los presentaban. No parecía que estos pacientes con tics fueran un subgrupo de los enfermos

Busatto y cols. ^(BUSATTO GF 2000) analizaron 26 TOC y 22 controles mediante estudios en reposo con ^{99m}Tc -ECD y aplicando para la cuantificación el sistema SPM. Encontraron una captación estadísticamente reducida de trazador en pacientes con TOC con respecto a controles en el córtex orbitofrontal lateral derecho y en el cíngulo anterodorsal izquierdo. Había además correlaciones significativas en el grupo de TOC entre la captación de ^{99m}Tc -ECD en el córtex orbitofrontal lateral izquierdo y la sintomatología. También encontraron un incremento de la captación en el cerebelo.

En una publicación del grupo de Alptekin ^(ALPTEKIN K 2001), comparando 9 pacientes TOC en los que se habían descartado síntomas depresivos y 6 controles sanos, se describieron hiperperfusiones significativas en el tálamo derecho, córtex frontotemporal izquierdo y orbitofrontal bilateral en los TOC.

En cuanto a la edad de aparición de la sintomatología, parecen haber datos que sugieren que existen subtipos de TOC en relación con la misma. En un estudio reciente ^(BUSATTO GF 2001) se analizó el FSCR basal de 13 pacientes con sintomatología precoz (menos de 10 años), 13 pacientes con aparición tardía (más de 12 años) y 22 controles sanos. Los sujetos que presentaban una aparición precoz del TOC mostraron un FSCR disminuido en el tálamo derecho, córtex cingular anterior izquierdo y prefrontal inferior bilateral en relación con los de aparición tardía. Con respecto a los controles, los pacientes con sintomatología temprana tenían disminuido el FSCR en el cíngulo anterior izquierdo y orbitofrontal derecho y aumentado en el cerebelo derecho. Los de aparición tardía con respecto a los sanos solamente mostraron disminución del flujo en el córtex orbitofrontal. Estos resultados pueden proporcionar una evidencia preliminar de que los mecanismos de aparición del TOC en edades tempranas o tardías pueden ser diferentes.

En cuanto a los *estudios pre y postratamiento*, en un trabajo de nuestro grupo de 1998 (FERNANDEZ A 1998) se refirieron diferencias de actividad significativas entre los núcleos basales bilaterales de 17 pacientes con TOC en estudios pre y postratamiento. Todos estos pacientes habían presentado mejoría clínica tras un mes de terapia protocolizada. También era significativamente diferente el flujo cerebral de los núcleos basales entre los pacientes (antes del tratamiento) y un grupo de 17 controles sanos apareados.

Hoehn-Saric y cols. (HOEHN-SARIC R 2001) estudiaron 16 pacientes con TOC y síndrome depresivo asociado, de los cuales 9 recibieron un tratamiento con sertralina y 7 con desipramina. Se practicó SPECT cerebral con ^{99m}Tc -HMPAO basal y tras tres meses de terapia. Los pacientes tratados con setralina mostraron una reducción del FSCR significativa en las regiones prefrontal y temporal derechas. Los que habían tomado desipramina presentaron reducciones de flujo de forma difusa en regiones frontales y temporales, pero del lado izquierdo. Si el grupo de pacientes se dividía en respondedores (n=11) o no respondedores (n=5) se observaba que, en el estudio basal, los primeros mostraban un mayor FSCR en regiones frontales, cíngulo y ganglios basales que los no respondedores. Tras la terapia, los que habían respondido a ella redujeron el flujo en las regiones frontales, mientras que los que no respondieron no tuvieron cambios significativos.

Finalmente, tras el tratamiento quirúrgico (leucotomía límbica) de pacientes con TOC resistente a otras terapias, Kim y cols (KIM MC 2001), demostró una disminución del FSCR en el córtex frontal medial, cíngulo y estriado.

A continuación se comentan los trabajos en los que se analizan las respuestas del flujo sanguíneo cerebral a la *provocación sintomática*. Uno de los estudios más antiguos (ZOHAR 1989), analizó a 10 pacientes con TOC y compulsiones de limpieza usando la técnica de inhalación de gas ^{133}Xe . Cuando a los pacientes se les refería una situación específica relacionada con sus compulsiones, el flujo sanguíneo cerebral se incrementaba notablemente en relación al estado basal. Cuando los pacientes tocaban la sustancia contaminante, el flujo disminuía significativamente en la práctica totalidad de áreas cerebrales. El córtex temporal fue la única área cerebral que mostró un aumento significativo en el FSCR durante la exposición in vivo. Estos resultados parecen indicar que el estado obsesivo de un paciente en el momento de la exploración gammagráfica tiene importantes efectos en la distribución del flujo sanguíneo y puede ser una fuente de variación intraindividual (RAUCH 1994).

Hollander y cols. (HOLLANDER E 1995), empleando también ^{133}Xe , midieron el FSCR en pacientes con TOC tras la exacerbación de síntomas con m-clorofenilpiperacina (agonista de

los receptores de serotonina). Encontraron una marcada elevación de la actividad cortical global en los pacientes que respondían al estímulo químico en oposición a los no respondedores. Posteriormente, el grupo de Stein ^(STEIN DJ 1999) practicó un SPECT cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO a 14 pacientes a los que se había administrado sumatriptán y placebo en días separados y de manera aleatorizada. El sumatriptán es un agonista de los receptores 5HT1D de serotonina, el cual puede exacerbar los síntomas del TOC. Se observó una asociación significativa entre la exacerbación sintomática y el descenso de actividad en las áreas frontales. Posteriormente, a los pacientes se les trató con un inhibidor específico de la recaptación de serotonina, demostrándose que en los que se habían aumentado la intensidad de los síntomas y presentaban cambios en el SPECT tenían una respuesta al tratamiento más pobre. Establecieron la hipótesis de que el incremento de la actividad frontal de algunos pacientes con TOC es un mecanismo compensatorio. En estos pacientes, la administración de un agonista serotoninérgico provoca una hipoactividad frontal con aumento de la sintomatología.

Por último, se comentan los estudios relacionados con la *neuroactivación cognitiva*. En 1997 el grupo de Lucey ^(LUCEY JV 1997a) estudió la relación entre los errores en la ejecución del test de Wisconsin y las alteraciones del FSCR. Los pacientes cometieron más errores, perseveraron más en ellos y tuvieron que realizar más intentos para solucionar la prueba que los controles. Los errores de clasificación se correlacionaron significativamente con el FSCR frontal inferior izquierdo y con el caudado del mismo lado.

Nuestro grupo, y como presentación preliminar de los resultados de esta tesis ^(MARTÍN COMIN J 2000), ha estudiado a 15 pacientes y 10 controles sanos mediante SPECT cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO en estado basal y tras NA con TH. Los pacientes tuvieron más dificultades en aprender la tarea de neuroestimulación que los controles. No se observaron diferencias significativas entre controles y pacientes en estado basal. Durante la estimulación sí hubo diferencias significativas entre controles y pacientes en el caudado izquierdo, presentando un aumento de un 10% de la actividad los controles. No se observó este aumento en los pacientes.

En cuanto a otros trazadores para el estudio del funcionalismo cerebral, hay pocas referencias en la literatura, destacando únicamente una publicación con ¹²³I-yodobenzamina (IBZM) de Kufferle y cols. ^(KUFFERLE B 1996). En el citado trabajo estudiaron a 17 pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas (uno de ellos con TOC) midiendo la ocupación de receptores dopaminérgicos D2 tras un tratamiento con risperidona o

haloperidol, comparándolos con controles sanos. Únicamente estudiaron los efectos de los medicamentos en la ocupación de receptores, sin analizar (por lo disperso de la muestra) patologías concretas.

En resumen, los estudios de SPECT cerebral sugieren que en el TOC existe una hiperperfusión cortical y una anomalía en el flujo sanguíneo de los ganglios basales. No obstante, la captación de ^{99m}Tc -HMPAO puede estar reducida en pacientes con TOC debido a factores intrínsecos del estriado o por la presencia de síntomas depresivos en los pacientes, no siempre excluidos de los estudios ^(SAXENA S 1998a).

1.5.4. Tomografía de emisión de positrones

Los trazadores más frecuentemente utilizados en la PET para el estudio del SNC son la ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG) y la ^{11}C -desoxiglucosa para medir metabolismo; y el H_2^{15}O para el flujo sanguíneo. En condiciones basales, la glucosa es el sustrato energético predominante en el cerebro humano y ha demostrado ser el indicador más sensible de la función cerebral. En la mayoría de circunstancias el flujo sanguíneo cerebral está altamente correlacionado con el metabolismo de la glucosa, apareciendo con mayor actividad radiactiva las estructuras corticales y los ganglios de la base (**Figura 1-12**).

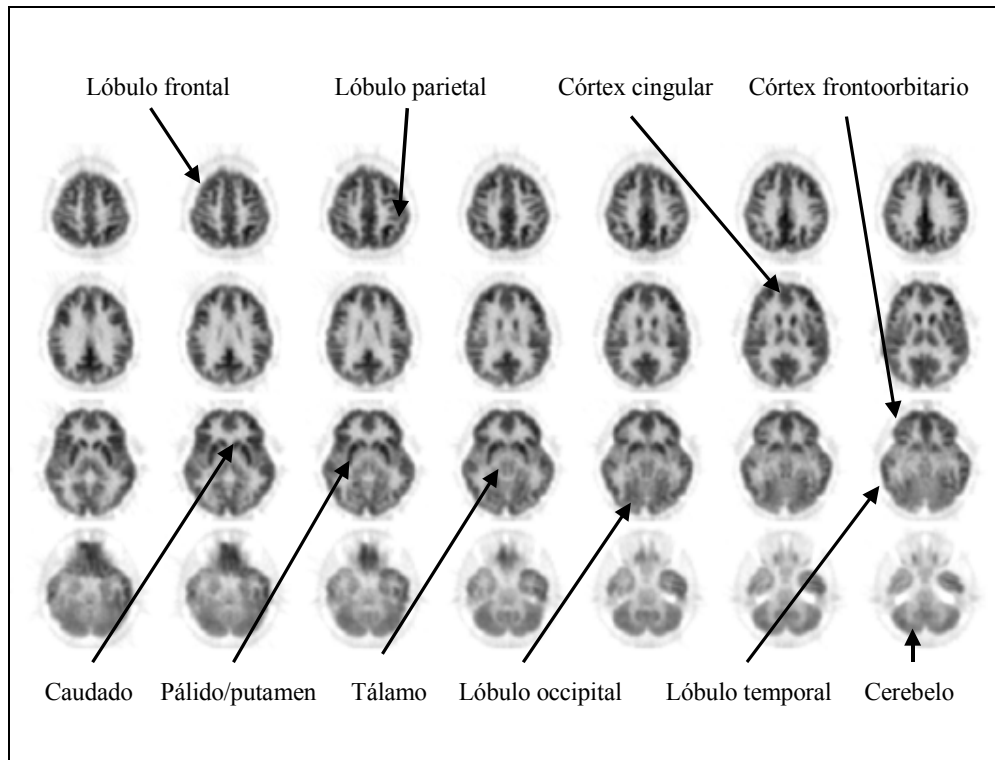


Figura 1-12. Imagen cerebral obtenida mediante la técnica de PET. Cortes transversales.

En la **Tabla 1-8** se muestra un resumen de los hallazgos del PET en la patología obsesivo compulsiva usando diferentes trazadores y metodologías.

Tabla 1-8. Estudios mediante PET cerebral en pacientes obsesivos		
Estudio, año, radiotrazador	Pacientes	Hallazgos
ESTUDIOS DE PET BASALES		
Baxter LR 1987 ¹⁸ F-FDG	14 TOC 14 controles	Aumento actividad de córtex orbital izquierdo y caudados en TOC
Baxter LR 1988 ¹⁸ F-FDG	10 TOC 10 controles	Aumento bilateral de actividad de córtex orbital y caudados en TOC
Nordahl TE 1989 ¹⁸ F-FDG	8 TOC 30 controles	Aumento actividad orbitofrontal y disminución parietal
Swedo SE	18 TOC	Aumento actividad orbitofrontal, prefrontal, cíngulo y otras regiones

CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

54 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

1989	18 controles	
¹⁸ F-FDG		
Martinot JL	16 TOC	Disminución actividad prefrontal lateral en TOC.
1990	8 controles	No cambios en cuanto a pre-postratamiento
¹⁸ F-FDG		Correlación entre alteraciones de actividad prefrontal y "Stroop test"
Sawle GV	16 TOC	Aumento actividad orbitofrontal, premotor y mediofrontal
1991	8 controles	
H ₂ ¹⁵ O		
Perani D	11 TOC	Aumento actividad cíngulo, lenticular y tálamo
1995	15 controles	
¹⁸ F-FDG		
Saxena S	25 TOC	Disminución del metabolismo en caudado derecho, córtex prefrontal
2002	16 controles	ventrolateral derecho, orbitofrontal bilateral y tálamos en TOC con respecto a controles
¹⁸ F-FDG		
ESTUDIOS PRE - POSTRATAMIENTO		
Benkelfat C	8 TOC	Disminución actividad en caudado izquierdo y orbitofrontal
1990	clomipramina	
¹⁸ F-FDG		
Mindus P	5 pacientes	Disminución actividad en caudados y córtex orbital
1991	tratados con	
¹¹ C-Glucosa	capsulotomía anterior	
Swedo SE	13 TOC	Disminución actividad frontoorbitaria bilateral
1992	8 clomipramina	
¹⁸ F-FDG	2 fluoxetina	
	3 sin tratamiento	
Baxter LR Jr	18 TOC	Disminución actividad del caudado derecho en respondedores a cada tratamiento
1992	9 fluoxetina	
¹⁸ F-FDG	9 terapia cognitiva	
Perani D	9 TOC	Disminución actividad en cíngulo
1995	4 fluvoxamina	
¹⁸ F-FDG	2 fluoxetina	
	3 clomipramina	
Schwartz JM	18 TOC con	Disminución actividad en caudado en respondedores
1996	terapia cognitiva	CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE
¹⁸ F-FDG		
Saxena S	20 TOC tratados	Disminución caudado derecho y orbitofrontal anterolateral derecho en
1998b	con paroxetina	respondedores

¹⁸F-FDG

NOTA: en un estudio posterior con 25 pacientes (Saxena S 2002) también observaron cambios en el orbitofrontal izquierdo y en tálamos. Compararon a los TOC con depresivos, mostrando estos últimos un incremento de actividad post tratamiento en las mismas regiones.

Hansen ES 2002 20 TOC tratados con paroxetina Disminución del metabolismo en el caudado derecho tras el tratamiento

¹⁸F-FDG

ESTUDIOS DE PROVOCACIÓN DE SÍNTOMAS

Rauch SL 1994 1997b C¹⁵O₂ 8 TOC Provocación "in vivo" o imaginaria Activación de caudado derecho, frontoorbital bilateral y cíngulo
 NOTA: en un estudio posterior de 1997 (RAUCH SL 1997b) reanalizando a los pacientes (n=5), observaron focos de activación en el frontal inferior derecho, orbitofrontal posteromedial derecho, insular bilateral y ambas lenticulas.

McGuire PK 1994 H₂¹⁵O 4 TOC Activación de frontal inferior, cíngulo, estriado, pálido, tálamo e hipocampo izquierdos. Disminución actividad en prefrontal dorsal y en parietotemporal

Cottraux J 1996 H₂¹⁵O 10 TOC 10 controles Estimulación auditiva-cognitiva de síntomas Mayor FSCR en tálamos y putámenes en los controles Estimulación neutral: aumento de FSCR en caudados de los controles Estimulación obsesiva: aumento de FSCR temporal superior y orbitofrontal en TOC

Rauch SL 2002 H₂¹⁵O 9 TOC Estimulación cognitiva y evaluación de respuesta al tratamiento con fluvoxamina La disminución de flujo en el córtex orbitofrontal y la elevación en el córtex cingular posterior predijo una mejor respuesta al tratamiento.

CONTINÚA EN LA PÁGINA SIGUIENTE

ESTUDIOS DE NEUROACTIVACIÓN MEDIANTE ESTÍMULOS COGNITIVOS

Rauch SL 1997a 2001 C¹⁵O₂ 10 TOC 10 controles Aprendizaje de secuencia Controles activaron el estriado TOC activaron el temporal mesial
 NOTA: En el estudio del 2001 se confirmaron las alteraciones originales con

	implícita	RMN funcional.
Kwon JS	14 TOC	Incremento de metabolismo en parietooccipital izquierdo y orbitofrontal derecho
2003	14 controles	en pacientes.
¹⁸ F-FDG	4 tests evaluando función ejecutiva	Correlación entre el metabolismo del hipocampo derecho, putamen izquierdo y parietal derecho y sintomatología obsesivo-compulsiva.

¹⁸F-FDG: Flúor 18-fluorodesoxiglucosa. H₂¹⁵O: agua marcada con oxígeno 15. ¹¹C-Glucosa: glucosa marcada con carbono 11. C¹⁵O₂: dióxido de carbono marcado con oxígeno 15. FSCR: flujo sanguíneo cerebral regional. RMN: resonancia magnética nuclear.

Se ha usado la PET para comparar pacientes con TOC y controles sanos en un esfuerzo por caracterizar diferencias entre ambos grupos. Baxter y cols. (BAXTER LR 1987) encontraron un aumento absoluto del metabolismo de la glucosa en los hemisferios cerebrales, caudados y córtex orbitario en 14 pacientes con TOC. No obstante, al normalizar las citadas hiperactividades tomando como referencia el hemisferio ipsilateral, permanecían altas con respecto a controles las regiones corticales, pero desaparecía la diferencia en caudados. En un estudio posterior (BAXTER LR 1988), comparando un nuevo grupo de pacientes con los controles, se observó la persistencia de las hiperactividades en caudados y córtex orbitario.

El grupo de Nordahl y cols. (NORDAHL TE 1989) encontró un metabolismo incrementado en el córtex orbitofrontal y disminuido en el parietal derecho y en el occípitoparietal izquierdo. No encontró diferencias con los controles en el metabolismo de los ganglios basales. Tampoco Swedo y cols. (SWEDO SE 1989) (estudiando adolescentes con TOC) encontraron diferencias en los ganglios basales. Observaron, eso sí, un incremento del metabolismo en múltiples regiones corticales cerebrales, tálamos y cerebelo derecho al compararlos con sujetos normales. Asimismo describieron una disminución significativa en la captación de ¹⁸F-FDG en córtex orbitofrontal y una correlación positiva entre la severidad del trastorno obsesivo y el metabolismo del córtex orbitofrontal derecho.

En un estudio de Martinot y cols. (MARTINOT JL 1990) se encontró un hipometabolismo en todas las regiones analizadas con respecto a los controles. Este resultado es muy similar al encontrado por el grupo de Baxter (BAXTER LR 1990) en pacientes que presentaban simultáneamente un TOC y elevadas puntuaciones en las pruebas de depresión.

El grupo británico de Sawle (SAWLE GV 1991) midió el FSCR con PET de agua marcada con O¹⁵ en 6 pacientes con un patrón de enlentecimiento relacionado con TOC y los comparó con controles normales. Los pacientes mostraron un aumento del FSCR con respecto a los sanos en el córtex prefrontal, premotor y mediofrontal. A 5 de los pacientes también se les estudió

con el trazador ^{18}F -dopa para evaluar la integridad del sistema dopaminérgico presináptico nigroestriatal, pero no se hallaron anomalías.

Posteriormente Perani y cols. ^(PERANI D 1995), mediante PET con ^{18}F -FDG, observaron un aumento de actividad en el cíngulo, núcleos lenticulares y tálamos en comparación con 15 controles sanos.

Recientemente el grupo de Saxena ^(SAXENA S 2002) ha estudiado a 25 sujetos con TOC, 25 con depresión mayor y 16 con sintomatología de las dos enfermedades antes y después del tratamiento con paroxetina. Se practicó PET con ^{18}F -FDG a los pacientes y a 16 controles sanos sin ningún tratamiento. Se observó que los pacientes con TOC mostraban una disminución del metabolismo con respecto a controles en el caudado derecho, córtex prefrontal ventrolateral derecho, orbitofrontal bilateral y tálamos. Los pacientes depresivos y los que tenían sintomatología mixta presentaron una disminución del metabolismo en el córtex prefrontal ventrolateral izquierdo y un incremento de la actividad en estriados. El hecho de que los inhibidores de la recaptación de serotonina sean efectivos tanto en los síndromes depresivos mayores, como en el TOC movió a realizar este estudio comparativo entre las dos enfermedades a nivel de los cambios en el metabolismo. La respuesta al tratamiento estuvo asociada a una disminución del metabolismo en estriados de los TOC y a un incremento en la misma región en el resto de los pacientes.

Siguiendo con el enfoque de los estudios con PET de analizar los cambios en el cerebro de los pacientes *pre y postratamiento*, en 1990 Benkelfat ^(BENKELFAT C 1990) reestudió a pacientes de su primera serie ^(NORDAHL TE 1989) tras tratamiento con clomipramina. El grupo mostró un descenso significativo en el metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado izquierdo y en tres de cinco subregiones frontales tras la terapia. Los pacientes que respondieron mejor al tratamiento también disminuyeron en mayor medida la actividad del caudado.

Una terapia no medicamentosa del TOC como es la capsulotomía anterior bilateral (la cual reduce los síntomas notablemente en pacientes refractarios a otros tratamientos) ha sido también estudiada mediante PET. Mindus y cols. ^(MINDUS P 1991) observaron que el metabolismo del córtex orbital y el de los caudados disminuía tras la cirugía.

En el reestudio del grupo de Swedo ^(SWEDO SE 1992) sobre 13 pacientes con TOC de su primera evaluación ^(SWEDO SE 1989), se describió una disminución significativa en el córtex frontoorbitario tras el tratamiento con fluoxetina o clomipramina. Los respondedores tenían pretratamiento un menor metabolismo en el cíngulo anterior y en el córtex orbitofrontal derecho que los que no respondieron a la terapia. Del mismo modo, Baxter y cols. ^{(BAXTER LR Jr}

¹⁹⁹²), realizando PET con ¹⁸F-FDG antes y después del tratamiento con fluoxetina y terapia conductual, observaron que los pacientes que respondían al tratamiento mostraban un menor metabolismo en la cabeza del caudado derecho en comparación con los valores pretratamiento. No se observaron diferencias significativas en los que no respondían ni en los controles. El grupo de Perani ^(PERANI D 1995) encontró que el metabolismo del cíngulo, núcleos lenticulares y tálamos estaba elevado en pacientes con TOC pretratamiento en relación con sujetos normales. Tras el tratamiento con fluvoxamina, fluoxetina o clomipramina, el metabolismo disminuyó únicamente en el cíngulo. Un estudio más reciente con terapia cognitiva ^(SCHWARTZ JM 1996) puso de manifiesto un descenso significativo del metabolismo del caudado (bilateral) en los pacientes que respondieron al tratamiento en relación con los que no respondieron.

El grupo de Saxena ^(SAXENA S 1998b) ha encontrado que el metabolismo del caudado derecho y de los córtex orbitofrontal y anterolateral también derechos disminuía tras el tratamiento con paroxetina. Esta disminución fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta positiva al tratamiento que en los no respondedores, lo que sugiere que estas áreas pueden estar específicamente relacionadas con la fisiopatología del TOC y/o con la respuesta a la farmacoterapia. Este resultado ha sido parcialmente confirmado por Hansen y cols. ^(HANSEN ES 2002), que demostraron una disminución del metabolismo en el caudado derecho tras el tratamiento con la misma medicación.

Aunque hay algunas discrepancias, parece ser que hay una evidencia sobre que la respuesta al tratamiento está asociada de manera consistente a la disminución de la actividad en el caudado derecho y en el córtex orbitofrontal anterior, con cambios variables en otras regiones. Las diferencias entre los estudios pueden estar ocasionadas por modificaciones específicas de los tratamientos, la duración de los mismos, diferentes técnicas de adquisición de las imágenes o de determinación de las regiones cerebrales para analizar.

En cuanto a los estudios PET tras la *provocación de síntomas*, Rauch y cols. ^(RAUCH SL 1994), usando CO₂ marcado con O¹⁵, midieron el FSCR en pacientes con TOC durante un estado basal (respondiendo a estímulos inocuos), y durante la provocación con estímulos específicos para cada paciente. Se observó un incremento significativo en el flujo regional durante la estimulación en el caudado derecho, córtex cingular anterior izquierdo y córtex orbitofrontal bilateral. La severidad de los síntomas se correlacionó positivamente con la activación de la subregión orbitofrontal anterior izquierda con la provocación sintomática. En una reevaluación posterior de los pacientes ^(RAUCH SL 1997b), y asociándolos con otros trastornos de

ansiedad (fobias y síndrome de estrés postraumático) aumentó el número de regiones activadas durante la provocación. Al no comparar a los pacientes con un grupo de normales, no se pudo desestimar la posibilidad que las regiones activadas durante la ansiedad sean las fisiológicas tanto en pacientes como en un sujetos sanos. El grupo de McGuire ^(McGUIRE PK 1994) también realizó estudios de provocación de síntomas en pacientes con TOC y refirió correlaciones positivas entre los síntomas obsesivo-compulsivos y el FSCR del córtex inferofrontal derecho, estriado, núcleo pálido, tálamo, hipocampo izquierdo y cíngulo posterior. Estos dos grupos de investigación sugieren que la correlación positiva entre la severidad de los síntomas y el FSCR del córtex frontal, estriado, pálido y tálamo pueden estar relacionados con la ejecución de movimientos compulsivos, mientras que la correlación positiva con las circunvoluciones del hipocampo y del cíngulo lo está con la ansiedad, más que con el TOC *per se*.

Un estudio de Cottraux y cols. ^(COTTRAUX J 1996) con activación sintomática auditiva sugirió anomalías específicas en el procesamiento de la información en los ganglios basales y estructuras temporales en pacientes con TOC (comprobadores) con respecto a controles.

Un paradigma de estudio que puede considerarse mixto es el practicado por el grupo de Rauch ^(RAUCH SL 2002) en el que mezclaron la activación sintomática y la respuesta al tratamiento. Observaron que la disminución de flujo en el córtex orbitofrontal y la elevación en el córtex cingular posterior tras la provocación de los síntomas predijo una mejor respuesta de los pacientes al tratamiento con fluvoxamina.

En cuanto a la NA mediante una *tarea cognitiva*, Rauch y cols. ^(RAUCH SL 1997a) analizaron los patrones de activación cerebral en pacientes con TOC *versus* controles sanos durante la realización de una tarea de aprendizaje de procedimientos. Observaron que los controles activaban de manera bilateral el estriado inferior, mientras que los pacientes con TOC activaban la región mesial de los temporales y no modificaban la actividad del estriado. Este resultado sugería que en los TOC existe una disfunción córticoestriatal con alteración de los mecanismos involucrados en la memoria explícita.

Finalmente, el grupo de Kwon ^(KWON JS 2003) ha descrito un incremento de metabolismo en las regiones parietooccipital izquierda y orbitofrontal derecha en pacientes con TOC que realizaban tareas de neuroestimulación cognitiva, así como una correlación entre el metabolismo del hipocampo derecho, putamen izquierdo y parietal derecho y sintomatología obsesivo-compulsiva.

Como resumen de los hallazgos, aunque no todos los autores están de acuerdo, parece haber datos que apoyan anomalías en el córtex orbitofrontal, cíngulo y ganglios basales (incluyendo tálamos). Estas estructuras están claramente relacionadas con circuitos neuroanatómicos concretos ya descritos por Alexander y cols. en 1986 (ALEXANDER GE 1986). Muchos de los estudios funcionales proporcionan evidencia de hiperactividades (síntoma-dependientes) en el córtex orbitofrontal de los pacientes con TOC que desaparecen tras el tratamiento efectivo. Algunos de estos trabajos también sugieren una importante participación del córtex orbitofrontal anterolateral en los síntomas del TOC y en la respuesta a la farmacoterapia. Este área controla las tareas repetitivas y modula el comportamiento cuando hay una elección entre dos o más respuestas (GOLD JM 1996), aspectos estos en los que los pacientes con TOC muestran dificultades. El núcleo caudado, aunque con resultados menos concluyentes, ha mostrado anomalías en algunos estudios pretratamiento. Además, cinco estudios han demostrado disminuciones en el metabolismo glucídico tras tratamiento farmacológico o terapia cognitiva, mientras que tres trabajos han demostrado activación del caudado tras la provocación sintomática.

1.5.5. Estudios de neuroactivación

La finalidad diagnóstica de la NA es someter al cerebro a un estrés que ponga de manifiesto una respuesta anómala, indicativa de una patología no objetivable en *reposo* (LOMEÑA F 1996). Los estudios de NA pueden emplearse para registrar el mapa funcional cerebral tanto en condiciones normales como para delimitar áreas que modifiquen su actividad en diversos procesos patológicos.

La distribución regional de la actividad y sus modificaciones tras la activación pueden medirse in vivo y de forma incruenta con PET, RMN funcional y SPECT, ya que las tres técnicas detectan los cambios que se producen en el FSCR como respuesta a la activación funcional neuronal. Todas ellas requieren el mismo esquema metodológico. Han de obtener una imagen basal de la distribución del FSCR o del metabolismo y luego otra imagen cerebral mientras se realiza una tarea concreta de activación. La comparación de las dos imágenes (sin importar el orden en las que se hayan realizado) permitirá determinar la región en la que se ha

producido un incremento del flujo sanguíneo cerebral o del metabolismo y medir la intensidad de ese incremento.

Existen diferencias metodológicas entre las diversas técnicas de neuroimagen en relación con los estudios de NA. Mientras que la RMN funcional y la PET exigen que la tarea activadora se ejecute con la cabeza ya posicionada dentro de la cámara, el SPECT cerebral permite *congelar* una imagen de flujo sanguíneo o metabolismo en un momento dado y en un determinado estado mental. El corto periodo de acumulación de los trazadores de SPECT (principalmente ^{99m}Tc -HMPAO y ^{99m}Tc -ECD) hace que la administración de los mismos pueda hacerse en las condiciones en que habitualmente se realizan las pruebas neuropsicológicas.

La tarea de NA debe ser fácil de ejecutar y debe poder mantenerse durante el tiempo requerido por la técnica de neuroimagen empleada. Asimismo ha de ser reproducible y disponer de una forma objetiva de control para conocer que el sujeto se ha *enganchado* y ha cumplido la tarea y, por lo tanto, cabe esperar el aumento del FSCR o del metabolismo (LOMEÑA F 1996). Se recomienda que los sujetos conozcan la tarea de NA antes de entrar en el protocolo real. La tarea debe producir un incremento detectable y reproducible del FSCR (RING HA 1991), activando únicamente, o sobretodo, unas áreas cerebrales concretas.

Las técnicas de NA pueden dividirse en tres modalidades: sensorial, motora y cognitiva. La NA motora consiste en la ejecución de movimientos voluntarios repetitivos tales como flexionar los dedos, oposición del pulgar con el resto de dedos, etc. Las tareas de NA sensorial se basan en estímulos visuales, auditivos y/o somatosensoriales (táctiles, vibratorios, térmicos, etc.). Las tareas de NA sensoriales o motoras consiguen incrementos medios del FSCR que oscilan entre un 18% y un 59% según se midan mediante SPECT (CATAFAU AM 1996, PANTANO P 1992), o RMN (EDELMAN RR 1994) respectivamente. Las tareas diseñadas para NA cognitiva obtienen incrementos del FSCR más bajos, del 7% medidos con RMN (PUJOL J 1996) y hasta del 2-3% con SPECT (CATAFAU AM 1994). Aunque sea más difícil de cuantificar, esta NA cognitiva es la que tiene más interés para la neuroimagen en medicina, ya que mientras en animales podemos desarrollar modelos experimentales de NA sensitiva o motora, la cognitiva sólo se puede valorar en humanos (LOMEÑA F 1996).

Actualmente se acepta que el PET con ^{18}F -FDG es un *patrón oro* para medir el metabolismo cerebral. No obstante, para la práctica de la NA se recomienda la utilización de isótopos de vida media más corta y también más corto tiempo de incorporación como el H_2^{15}O . La posibilidad de una cuantificación absoluta del FSCR, manteniendo una buena

resolución morfológica (de 5 a 7 mm), es una gran ventaja de la PET. La RMN funcional también permite detectar las áreas cerebrales activadas con una excelente resolución morfológica (inferior a 4 mm). Tanto la RMN como la PET tienen el inconveniente de que generalmente el paciente debe efectuar la tarea de NA con la cabeza en el interior del aparato. Esto impide algunas tareas de NA o intervenciones que sí pueden realizarse con SPECT.

En el TOC se han empleado diferentes tareas de NA cognitiva, como la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin ("Wisconsin Card Sorting Test"), Torre de Londres o el paradigma de conflicto atencional de Stroop ("Stroop protocol") (CATAFAU AM 1994, GEORGE MS 1991, RUBIN RT 1991, ANDREASEN NC 1992), que son pruebas que valoran la capacidad de resolver problemas, el razonamiento abstracto y la atención. El SPECT demuestra durante estas tareas elevaciones no demasiado intensas del FSCR frontal, aunque significativas. Los incrementos del FSCR están cerca de la variabilidad test-retest, por lo que en la NA cognitiva debe cumplir un riguroso control de calidad.

También se han empleado como NA cognitiva para SPECT tareas de memoria verbal y de lenguaje (Boston Naming Test (GEORGE MS 1991), etc.), que han demostrado elevaciones del FSCR frontal y temporal.

El SPECT con NA cognitiva se ha aplicado en demencias, esquizofrenia y afasias para realizar diagnósticos precoces, valorar incapacidades de activación frontal o valorar la recuperación de funciones (LOMEÑA F 1996).

Hasta 1998 no consta que se hayan realizado estudios de caracterización de la activación de receptores mediante neuroimagen en el TOC. Dada la eficacia de los fármacos serotoninérgicos en el TOC, los estudios futuros podrían intentar caracterizar este sistema. Concretamente, el grupo de Morris (MORRIS ED 1995, MORRIS ED 1996) ya ha desarrollado una base teórica para realizar estudios basados en la activación de receptores dopaminérgicos, noradrenérgicos y peptidérgicos.