



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

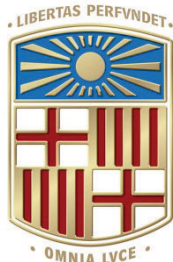
Biomarcadores de estrés en la compulsividad: diferencias de sexo en la sintomatología obsesivo compulsiva y sus asociaciones con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal

Cristian Sebas Melia Gorrias

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Biomarcadores de estrés en la compulsividad: diferencias de sexo en la sintomatología obsesivo- compulsiva y sus asociaciones con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal

Memoria de tesis doctoral presentada por
Cristian Sebastian Melia Gorrias
para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por

Dr. José Manuel Menchón Magriñá

Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge

Profesor Titular, Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona

Investigador Principal, Grupo de Psiquiatría y Salud Mental, Programa de Neurociencias, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge – IDIBELL

Investigador Principal, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Dra. Virginia Soria Tomás

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL

Profesora asociada médica, Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona

Coordinadora del Programa Trastornos Psicossomáticos, de Ansiedad y del Control de Impulsos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Junio de 2023

IV. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo habría sido imposible sin el apoyo, soporte y compañía de una serie de personas que han hecho este camino mucho más llevadero. Muchas gracias:

A mis directores de tesis, el Dr. José Manuel Menchón y la Dra. Virginia Soria por brindarme la oportunidad de trabajar en este proyecto, por su orientación, conocimiento y apoyo.

Al Dr. Javier Labad por introducirme en el apasionante mundo del análisis de datos y por su inestimable ayuda con la estadística.

A la Dra. Marta Barrachina, que fue la que me introdujo en este mundo y que ha estado a mi lado durante este viaje, siempre apoyándome en los buenos y en los malos momentos y forzándome a seguir y a no rendirme.

A la Dra. Marta Blanch, por esos momentos de complicidad, por su incontable ayuda, por siempre creer en mí y por su compañía en todo momento.

A todas esas personas que, de manera discreta pero significativa, han brindado su apoyo en diferentes momentos y situaciones. Y por supuesto, a todas esas personas que han participado en los estudios realizados, colaborando para conseguir, entre todos, avanzar hacia un mayor entendimiento de los trastornos mentales y por ende, a una menor estigmatización de estos.

A mis compañeros del día a día, por sus consejos, apoyo, y buen rollo.

A mis amigos del máster, que aunque nos hayamos distanciado, estuvieron ahí en un inicio turbulento.

A mi amigo Pablo por incontables conversaciones de cómo solucionar el mundo, siempre con algún tipo de bebida hidratante a mano y

algún que otro pincho de tortilla, y sobre teorías que solo el aludido espero entienda.

A los Castells de Cornellà, por acogerme como parte de una gran familia y hacerme sentir como en casa. Días largos de trabajo que terminaban (y terminan) de la mejor manera y con buena gente.

A mis amigos de Menorca (y allegados) Miquel, Fanni, Clara y Dani, por su apoyo y su aliento y los momentos de desconexión tan necesarios, así como gracias a Magda, Miguel, Ana, Manuel e Irene.

A Adrià, nos conocimos en castells pero fue la música la que nos unió. Una de las mejores personas que he conocido. Por muchas más canciones juntos, navegaremos en cualquier mar de dudas.

A mi familia, por su amor, apoyo y comprensión incondicionales. Gracias Carmen, Tina, Migue, Bea, Dídac y Helena. Y gracias especialmente a mi madre, eres la mejor.

Y por último, gracias a mi pareja, *eshgham*, que por caprichos del destino, nos encontramos, nos perdimos y nos volvimos a encontrar. Por muchas más vueltas al sol juntos.

V. FINANCIACIÓN

La presente tesis doctoral se ha desarrollado en el marco del Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional de la Universitat de Barcelona. El trabajo de investigación se ha llevado a cabo en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari de Bellvitge, que forma parte del grupo de investigación en Psiquiatría y Salud Mental del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y del Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (CB/07/09/0022).

La tesis doctoral se ha desarrollado gracias a una beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU) con referencia FPU16/07403 (Cristian Sebastian Melia Gorrias).

Los estudios presentados en esta tesis han sido apoyados, en parte, por becas del Instituto de Salud Carlos III a través del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (PI10/01753, PI10/01607, PI13/00918, PI14/00413, PI15/01386, PI15/00662), el "European Regional Development Fund" (ERDF) "A way to build Europe", la "Fundació la Marató de TV3" (092230/092231), el CIBERSAM, y la Agencia Catalana de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR 2014 SGR 1672, 2017 SGR 1247, 2017 SGR 632). Se agradece al Programa CERCA / Generalitat de Catalunya por el soporte institucional.

Las agencias financiadoras no desempeñaron ningún papel en el diseño de los estudios, recopilación y análisis de datos, decisión de publicar, o preparación de los manuscritos.

VI. ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS	3
II. DECLARACIÓN DE LA PERSONA DOCTORANDA Y DE LAS PERSONAS QUE DIRIGEN DE LA ORIGINALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE LA TESIS	5
III. DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LA TESIS	7
IV. AGRADECIMIENTOS	9
V. FINANCIACIÓN	11
VI. ÍNDICE DE CONTENIDOS	13
VII. ÍNDICE DE TABLAS	15
VIII. ÍNDICE DE FIGURAS	15
IX. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	17
X. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.....	19
XI. RESUMEN DE LA TESIS.....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Definición del Trastorno obsesivo-compulsivo.....	27
1.2. Prevalencia y comorbilidad del TOC	28
1.3. Aspectos clínicos y dimensiones sintomáticas del TOC.....	29
1.4. Etiopatogenia del TOC.....	33
1.4.1. Implicación de circuitos cerebrales	33
1.4.2. Aspectos moleculares	35

1.4.3. Bases genéticas	36
1.4.4. Ambiente y estrés: el eje hipotalámico-pituitario-adrenal	39
1.4.4.1. Componentes del eje HPA	40
1.4.4.2. Evaluación del eje HPA	44
1.4.4.3. Diferencias de sexo en el eje HPA	46
1.4.4.4. El eje HPA y el TOC	47
1.5. Evaluación del TOC	49
1.6. Tratamiento del TOC	50
2. HIPÓTESIS	53
3. OBJETIVOS	57
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	61
4.1. Artículo original 1	63
4.2. Artículo original 2	77
5. DISCUSIÓN	91
5.1. Limitaciones	100
6. CONCLUSIONES	105
7. BIBLIOGRAFÍA	109

VII. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. 32

VIII. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. 27

Figura 2. 34

Figura 3. 39

Figura 4. 42

Figura 5. 44

IX. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa (<i>adrenocorticotropic hormone</i>).
APA	Asociación Americana de Psiquiatría (<i>American Psychiatric Association</i>)
AWE <i>diurnal slope</i>	Pendiente diurna de cortisol calculada como la pendiente entre la muestra adquirida al despertar y las 11 p.m. (<i>Awakening to evening diurnal slope</i>)
CAR	Respuesta del cortisol al despertar (<i>cortisol awakening response</i>).
CBT	<i>Cognitive behavioural therapy</i>
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (11ª edición)
CRH	Hormona liberadora de corticotropina (<i>corticotropin releasing hormone</i>)
CSTC	Córtico-estriado-tálamo-corticales
DSM-5	Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la APA (5ª edición)
DSM-IV	Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la APA (4ª edición)
DST	Test de supresión con dexametasona (<i>dexamethasone supression test</i>)
DSTR	Ratio de supresión de cortisol en el DST (<i>dexamethasone supression test ratio</i>)
DY-BOCS	Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown Dimensional (<i>Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>)
EPR	Exposición con prevención de respuesta
FTP <i>diurnal slope</i>	Pendiente diurna de cortisol calculada entre las muestras adquiridas en los tiempos fijos: 10 am y 11 p.m. (<i>Fixed time point diurnal slope</i>)
GR	Receptor de glucocorticoides (<i>glucocorticoid receptor</i>)
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo (<i>genome wide association study</i>)

HPA	Hipotalámico-pituitario-adrenal (<i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>)
IMC	Índice de masa corporal
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
MR	Receptor de mineralocorticoides (<i>mineralocorticoid receptor</i>)
NCS-R	<i>National Comorbidity Survey Replication</i>
OC	Obsesivo-compulsivo
OCGAS	<i>OCD Collaborative Genetic Association Study</i>
OCI-R	<i>Obsessive-Compulsive Inventory-Revised</i>
OCRDs	Trastornos relacionados con el TOC (<i>obsessive-compulsive related disorders</i>)
OFC	Córtex orbitofrontal (<i>orbitofrontal cortex</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PTSD	Trastorno de estrés postraumático (<i>post-traumatic stress disorder</i>)
PVN	Núcleo paraventricular (<i>paraventricular nucleus</i>)
TCC	Terapia cognitivo-conductual
TDM	Trastorno depresivo mayor
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
TSST	<i>Trier Social Stress Test</i>
Y-BOCS	Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (<i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>)

X. ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones. La tesis consta de 4 objetivos y 2 artículos publicados. A continuación se enumeran los artículos publicados que componen la presente tesis:

1. **Melia CS**, Soria V, Salvat-Pujol N, Cabezas Á, Nadal R, Urretavizcaya M, Gutiérrez-Zotes A, Monreal JA, Crespo JM, Alonso P, Vilella E, Palao D, Menchón JM, Labad J. *Sex-specific association between the cortisol awakening response and obsessive-compulsive symptoms in healthy individuals*. *Biology of Sex Differences*. 2019;10(1):55.
 - DOI: 10.1186/s13293-019-0273-3.
 - Factor de impacto (2019): 3,267 (JCR).
 - Cuartil JIF: Q2 en el área "Endocrinology & Metabolism".
 - Cuartil JCI: Q2 en el área "Endocrinology & Metabolism".

2. Labad J, **Melia CS**, Segalàs C, Alonso P, Salvat-Pujol N, Real E, Ferrer A, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Soria V, Menchón JM. *Sex differences in the association between obsessive-compulsive symptom dimensions and diurnal cortisol patterns*. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;133(1):191–196.
 - DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.017.
 - Factor de impacto (2021): 5,250 (JCR).
 - Cuartil JIF: Q2 en el área "Psychiatry".
 - Cuartil JCI: Q1 en el área "Psychiatry".

XI. RESUMEN DE LA TESIS

Introducción

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno mental común, habitualmente crónico y de larga duración, caracterizado por la presencia de obsesiones y/o compulsiones. Aunque los síntomas obsesivo-compulsivos (OC) son una característica distintiva del TOC, los pensamientos intrusivos y los comportamientos repetitivos son comunes en la población general, con síntomas clínicamente relevantes en el 21,7 % de la población. Estudios recientes sugieren que podría existir un fenotipo continuo de los síntomas OC, siendo el TOC una manifestación más severa de estos. Aunque la etiopatogenia del TOC es desconocida, se considera que el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el principal sistema de respuesta al estrés del organismo, y/o algunos de sus componentes, contribuyen a la fisiopatología de este trastorno. Eventos vitales estresantes y desregulaciones en la actividad del eje HPA parecen tener un papel relevante en la patogénesis del TOC y otros trastornos de ansiedad. Estudios previos no han estudiado el rol del eje HPA en la expresión clínica de los síntomas OC.

Hipótesis

Dado que existen diferencias de sexo en la presentación de los síntomas OC y en la actividad del eje HPA, la actividad del eje HPA podría modular la expresión clínica de los síntomas OC tanto en la población general como en los pacientes con TOC.

Objetivos

Estudiar el rol del eje HPA en la expresión clínica de los síntomas OC en una muestra no clínica extraída de la población y en una muestra clínica de pacientes con TOC, explorando si existen diferencias de sexo en estas relaciones.

Material y métodos

La muestra del primer estudio consistió en 183 adultos reclutados de la población general sin patología psiquiátrica (80 hombres, 103 mujeres, con una media de edad de $41,3 \pm 17,9$ años). Los síntomas OC se evaluaron mediante el *Obsessive-Compulsive Inventory-Revised* (OCI-R). Se calcularon tres medidas del eje HPA, la respuesta del cortisol al despertar (CAR) la pendiente diurna de cortisol (FTP), y la ratio de supresión de cortisol después de la administración de dexametasona (DSTR). Se realizaron análisis de regresión múltiple para explorar la asociación entre los síntomas OC y las medidas del eje HPA ajustando por covariables de interés (potenciales factores confusores o moderadores).

La muestra clínica del segundo estudio consistió en 57 pacientes con TOC y 98 sujetos sanos. Se evaluaron los síntomas TOC actuales y a lo largo de la vida mediante la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown Dimensional (DY-BOCS). Se evaluaron dos medidas de la actividad del eje HPA: la pendiente diurna de cortisol calculada mediante dos fórmulas diferentes [una calculada entre los niveles de cortisol de la muestra adquirida el despertar y las 11 p.m. (AWE); y otra (FTP) entre las 10 a.m. y las 11 p.m.] y el DSTR. Se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple para explorar la contribución de las dimensiones sintomáticas del TOC a cada medida del eje HPA, ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, ansiedad rasgo y los síntomas depresivos.

Resultados

En ambos estudios se encontró una asociación sexo-específica entre los síntomas de orden/simetría y la pendiente diurna de cortisol, con una asociación positiva en hombres (pendiente aplanada) y una asociación inversa en mujeres (pendiente pronunciada). Dado que se incluyeron covariables como la edad, el IMC, el tabaquismo o la

ansiedad rasgo, estos hallazgos sugieren un efecto independiente del eje HPA en la expresión clínica del TOC. El hecho de hallar la misma asociación sexo-específica, tanto en la población general como en pacientes con diagnóstico clínico de TOC, sugiere que el patrón de secreción diurna de cortisol podría ser considerado un biomarcador de rasgo específico en relación a una dimensión sintomática de TOC concreta (orden/simetría).

Conclusiones

Existen diferencias de sexo en la asociación entre los síntomas OC en individuos sanos y entre los subtipos de TOC y la actividad del eje HPA.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición del Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno mental común, habitualmente crónico y de larga duración que interfiere con todos los aspectos de la vida de un individuo. Se caracteriza por la presencia de obsesiones y/o compulsiones. Las obsesiones son pensamientos repetitivos y persistentes, imágenes y/o impulsos que son intrusivos y no deseados y que se relacionan comúnmente con ansiedad. Las compulsiones son comportamientos repetitivos o actos mentales que el individuo se siente llevado a realizar en respuesta a una obsesión. Aunque las compulsiones pueden proporcionar un alivio temporal, en realidad refuerzan la obsesión y mantienen el ciclo obsesivo-compulsivo (1) (Figura 1).

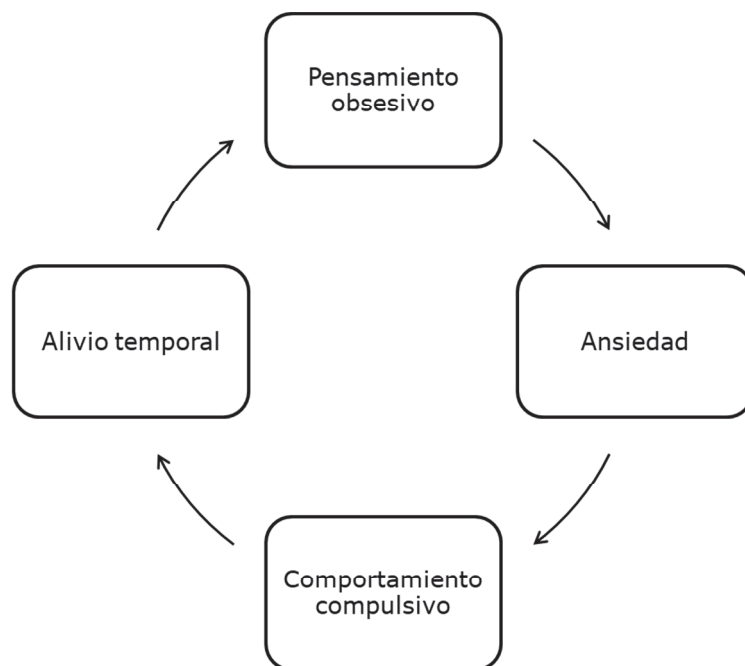


Figura 1. Esquema del ciclo obsesivo-compulsivo. En el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la aparición de un pensamiento obsesivo intrusivo lleva a una situación de ansiedad, que mediante la ejecución de un comportamiento compulsivo produce un alivio temporal. Pero, al cabo de un tiempo, este pensamiento obsesivo vuelve a aparecer, repitiéndose el ciclo (figura original).

Los pensamientos intrusivos y los comportamientos repetitivos son comunes en la población general (como pensamientos sobre herirse a uno mismo o a los demás, o comprobar dos veces la cerradura de una puerta), con síntomas clínicamente relevantes en aproximadamente el 21,7 % de la población general (2). Lo que diferenciará principalmente el TOC de la salud mental normal es la gravedad, la duración y el impacto en la vida cotidiana de las personas que lo padecen. Un aspecto relevante es que las compulsiones en el TOC no son inherentemente placenteras, sino que alivian la ansiedad generada por las obsesiones (3).

Los pacientes pueden llegar a evitar situaciones que les resulten incómodas para, de alguna forma, evitar el detonante de las obsesiones y/o las compulsiones, llevando a una disminución de la interacción social y a una peor calidad de vida. Dado que el TOC puede obstaculizar el crecimiento y el desarrollo social de la persona, la OMS incluyó el TOC entre las diez afecciones más incapacitantes por pérdidas económicas y la disminución de la calidad de vida que conlleva (4).

1.2. Prevalencia y comorbilidad del TOC

Aunque el TOC se creyó ser una enfermedad muy rara, estudios recientes han demostrado que se trata de uno de los trastornos mentales más prevalentes. Se estima que la prevalencia a lo largo de la vida es de entre el 2 y el 3 %, aunque estas cifras varían en función de la región considerada (5). La edad media de inicio se sitúa a los 19,5 años y aproximadamente un 50 % de los casos de TOC tienen el inicio de los síntomas en la infancia y la adolescencia (6). Es remarcable mencionar que no es habitual que el TOC se manifieste inicialmente por encima de los 40 años (6,7).

Además, el TOC se caracteriza por una comorbilidad sustancial. Según la *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R), aproximadamente el 90 % de los pacientes con TOC cumplieron con los criterios de diagnóstico para otro trastorno mental a lo largo de la vida, según criterios del DSM-IV (Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición de la Asociación Americana de Psiquiatría, APA) (6). Las comorbilidades más comunes fueron trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos del control de impulsos y trastornos del uso de sustancias, así como trastornos de tics y otros desórdenes relacionados con el TOC. En el 79,2 % de los casos, el TOC comenzó después de un trastorno de la ansiedad, mientras que fue aproximadamente igual de probable que empezara antes o después de un trastorno del estado de ánimo. Una de las conclusiones de la NCS-R fue que el TOC sigue siendo una condición infradiagnosticada y subtratada, con solo una minoría de los casos severos (el 30,9 %) que acceden a un tratamiento específico para el TOC (6).

1.3. Aspectos clínicos y dimensiones sintomáticas del TOC

Tanto los criterios del DSM-5 (Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición de la APA) (8) como del CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión) (9) enfatizan que el TOC se caracteriza por la presencia de obsesiones y/o compulsiones. El diagnóstico del TOC requiere que las obsesiones y compulsiones estén asociadas con una angustia clínicamente significativa o un impedimento funcional, lo que es importante dado que los pensamientos intrusivos y los comportamientos repetitivos son comunes, ya que los rituales son una parte normal del desarrollo. Las obsesiones y las compulsiones no pueden ser una manifestación

de otro trastorno mental, ni atribuibles a los efectos psicológicos de una sustancia (como un fármaco o agente psicoactivo) u otra condición médica. En un individuo en particular, las obsesiones y las compulsiones tienden a ser estables, aunque puede ocurrir cualquier cambio dentro de las dimensiones de los síntomas (10). En la Tabla 1 se recogen los criterios diagnósticos del TOC según el DSM-5.

Las obsesiones y compulsiones, es decir, los síntomas obsesivo-compulsivos (OC), pueden clasificarse en varios subtipos o dimensiones generales (11–13) incluyendo [1] responsabilidad/miedo al daño, con obsesiones sobre agredir o causar daño y compulsiones de comprobación, [2] tabú, con obsesiones violentas, agresivas, sexuales o religiosas y compulsiones para la búsqueda de seguridad, la evasión, o la comprobación de daños, [3] orden/simetría, con obsesiones sobre la simetría y el orden o de cómo hacerlo y compulsiones como ordenar, arreglar, repetir o contar, y [4] contaminación, con obsesiones sobre la suciedad o los gérmenes u otros posibles contaminantes, y compulsiones de limpieza (ya sea lavando, duchándose o limpiando). En algunos pacientes también pueden encontrarse síntomas de acumulación, y de hecho esta dimensión se incluye en la mayoría de instrumentos de evaluación de los síntomas OC (14,15), aunque actualmente el trastorno por acumulación (*hoarding disorder*) es considerado como un trastorno diferenciado del TOC (9). Cada dimensión puede variar en intensidad y duración, y es posible que un paciente experimente síntomas de más de una dimensión de forma simultánea. Se ha hipotetizado que cada dimensión de los síntomas OC podría estar asociada a una serie de mecanismos subyacentes, tanto biológicos como psicológicos (16,17).

Es importante destacar que aunque los síntomas OC son una característica distintiva del TOC, estos síntomas no son exclusivos de este trastorno, sino que son relativamente comunes en la población

general adulta. Entre un 13 y un 38 % de los adultos experimentan síntomas OC, aunque, como se ha comentado anteriormente, solo entre un 2 y un 3 % cumplen los criterios para un diagnóstico normal de TOC. Aunque la mayoría de los individuos que experimentan síntomas OC solo experimentan uno o unos pocos síntomas OC y nunca desarrollaran un impedimento o una ansiedad de forma significativa, aproximadamente un 10-20 % cumplen los criterios de lo que podría ser considerados síntomas por debajo del umbral clínicamente relevante o subclínicos (2). Esto es, estos individuos experimentan más que síntomas OC ocasionales y una angustia moderada asociada a ellos, pero sus síntomas no se alzan al nivel de severidad para ser considerados clínicamente significativos. Así, un diagnóstico clínico de TOC puede representar una manifestación más severa de un fenotipo mucho más continuo y dimensional que solamente el discernir si una persona sufre o no el trastorno categóricamente.

Existen diferencias de sexo en la manifestación clínica del TOC. Se ha observado que en las mujeres, los eventos vitales estresantes están asociados con un inicio más tardío del trastorno, así como una mayor presencia de síntomas de contaminación/limpieza y una menor presencia de síntomas de acumulación (18). Asimismo, el sexo también desempeña un papel en las dimensiones sintomáticas del TOC, donde las mujeres tienden a exhibir una mayor manifestación de síntomas de contaminación/limpieza y una menor presencia de síntomas sexuales/religiosos en comparación con los hombres (19). Además, se han observado diferencias en el rendimiento cognitivo, ya que las mujeres con TOC no presentan diferencias significativas en comparación con las mujeres sin el trastorno, mientras que los hombres con TOC muestran un rendimiento inferior en tareas de memoria no verbal (20).

Tabla 1. Criterios diagnósticos DSM-5 para el TOC. Adaptado de (8).

A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:

Las obsesiones se definen por [1] y [2]:

1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causan ansiedad o malestar importante.
2. El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión).

Las compulsiones se definen por [1] y [2]:

1. Comportamientos (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida.
2. El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos.

Nota: Los niños de corta edad pueden no ser capaces de articular los objetivos de estos comportamientos o actos mentales.

B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica.

D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (p. ej., preocupaciones excesivas, como en el trastorno de ansiedad generalizada; preocupación por el aspecto, como en el trastorno dismórfico corporal; dificultad de deshacerse o renunciar a las posesiones, como en el trastorno de acumulación; arrancarse el pelo, como en la tricotilomanía [trastorno de arrancarse el pelo]; rascarse la piel, como en el trastorno de excoriación [rascarse la piel]; estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados; comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos alimentarios; problemas con sustancias o con el juego, como en los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad; impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafilicos; impulsos, como en los trastornos perturbadores, del control de los impulsos y de la conducta; rumiaciones de culpa, como en el trastorno de depresión mayor; inserción de pensamientos o delirios, como en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; o patrones de comportamiento repetitivo, como en los trastornos del espectro del autismo).

Especificar si:

- **Con introspección buena o aceptable:** El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.
- **Con poca introspección:** El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.
- **Con ausencia de introspección/con creencias delirantes:** El sujeto está completamente convencido de que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son ciertas.

Especificar si:

- El sujeto tiene una historia reciente o antigua de un trastorno de tics.

1.4. Etiopatogenia del TOC

La etiopatogenia del TOC es principalmente desconocida, si bien se acepta que es un trastorno heterogéneo y complejo, que implica interacciones entre factores genéticos y ambientales. Las obsesiones pueden ser conceptualizadas como un estímulo nocivo al cual el individuo falla a habituarse, llevando a un rango de comportamientos neutralizantes (compulsiones) que sirven para mantener esas interpretaciones y los pensamientos, y que existen déficits en los mecanismos que son centrales para la extinción del aprendizaje (1).

1.4.1. Implicación de circuitos cerebrales

Las alteraciones en el procesamiento cognitivo y afectivo en los pacientes con TOC podrían ser mediadas por circuitos neuronales específicos y alteraciones neurobiológicas estructurales y/o funcionales. A partir de la evaluación de individuos que desarrollan TOC después de sufrir lesiones neurológicas, de los datos de modelos animales de conductas estereotipadas y aseo/acicalamiento y especialmente de los avances en la resonancia magnética funcional y estructural, se ha visto que el TOC está relacionado con los circuitos neuronales córtico-estriado-tálamo-corticales (CSTC) (1), particularmente en el córtex orbitofrontal (OFC), el caudado, el córtex cingulado anterior y el tálamo (21). Estos circuitos están involucrados en los procesos sensoriomotores, cognitivos, afectivos y motivacionales en el TOC (Figura 2). También se han encontrado alteraciones en las redes frontolímbica, frontoparietal y cerebelar (22,23). La implicación de estos perfiles puede depender del perfil sintomático y del momento evolutivo del trastorno. Así pues, en fases tempranas del TOC, se hipotetiza que las alteraciones en los circuitos CSTC cognitivo dorsal, cognitivo ventral y motivacional ventral, así como en el circuito frontolímbico se relacionan con la sintomatología involucrada con la ansiedad, la incertidumbre y comportamientos

orientados a un objetivo (*goal-directed*). En cambio, en fases más tardías del TOC, los circuitos CSTC sensoriomotor, cognitivo dorsal y cognitivo ventral se relacionaría con síntomas del comportamiento de hábitos (22).

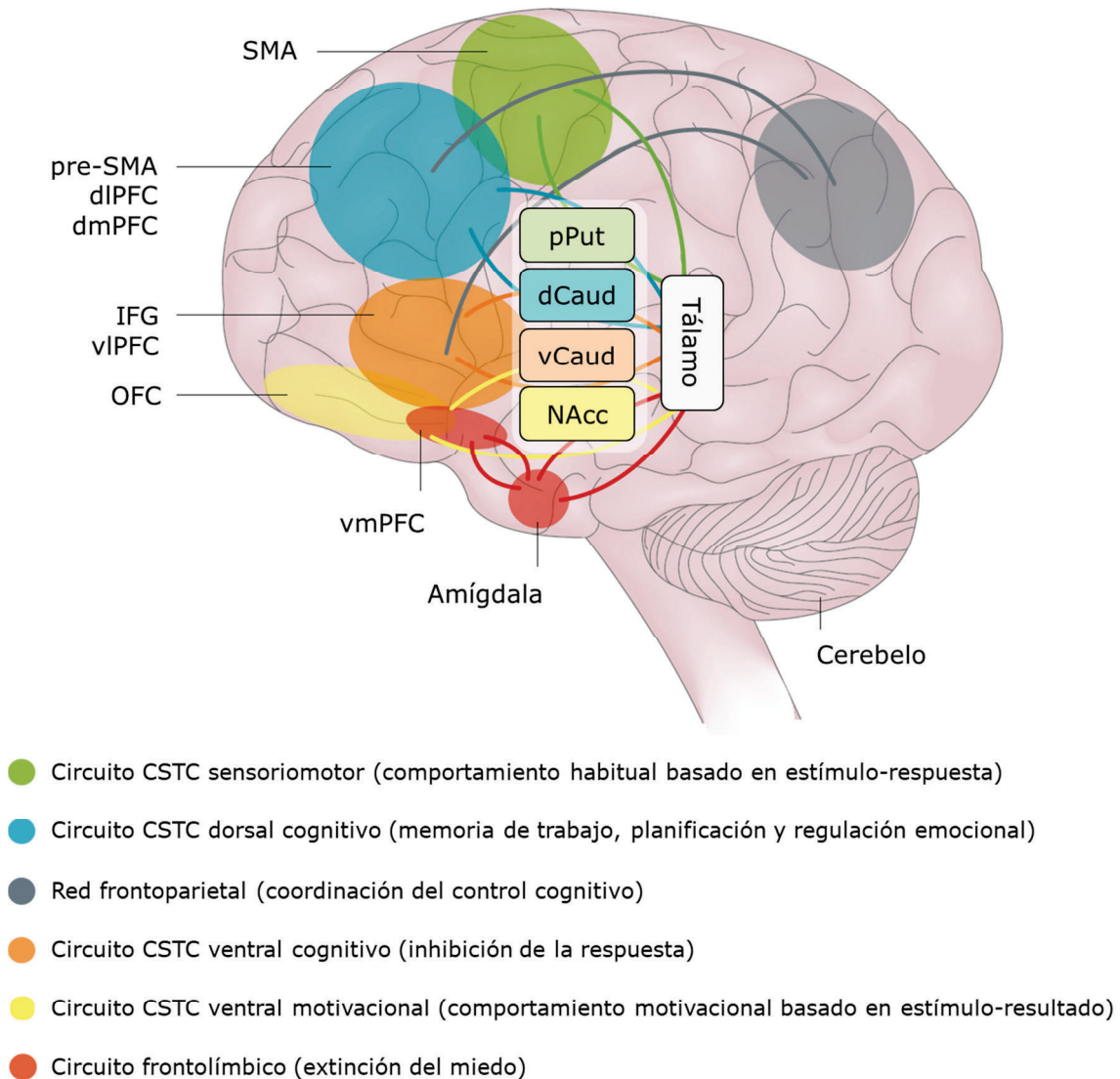


Figura 2. Circuitos cerebrales involucrados en el TOC. El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es mediado por circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales (CSTC) paralelos y parcialmente segregados, involucrados en los procesos sensoriomotores, cognitivos, afectivos y motivacionales. Abreviaciones: dCaud, parte dorsal del núcleo caudado; dIPFC, córtex prefrontal dorsolateral; dmPFC, córtex prefrontal dorsomedial; IFG, *gyrus* frontal inferior; NAcc, núcleo accumbens; OFC, córtex orbitofrontal; pPut, parte posterior del putamen; pre-SMA, área motora pre-suplementaria; SMA, área motora suplementaria; vCaud, parte ventral del núcleo caudado; vIPFC, córtex prefrontal ventrolateral; vmPFC, córtex prefrontal ventromedial. Modificado de (1).

Aparte de las alteraciones en circuitos neuronales, el TOC presenta alteraciones neurobiológicas estructurales que han sido descritas y son comunes con otros trastornos mentales, como el hipocampo, el córtex prefrontal dorsomedial y la región insular opercular, de menor tamaño (23–25). Pero sí existen otras alteraciones más específicas del TOC, como un mayor volumen de los ganglios basales, lo que es más pronunciado en pacientes mayores y probablemente esté relacionado con la cronicidad de la enfermedad y/o a los efectos a largo plazo de la medicación (26). Se precisan estudios longitudinales a largo plazo en el TOC y trastornos relacionados que se centren en el desarrollo neuronal antes de la aparición del trastorno (fases pre-sintomáticas en individuos de riesgo), así como de los efectos a largo plazo de la medicación.

1.4.2. Aspectos moleculares

En los mencionados circuitos CSTC se encuentran varios sistemas de neurotransmisores clave, incluyendo el serotoninérgico, el dopaminérgico y el glutamatérgico, que podrían tener un papel relevante en la sintomatología TOC. Por un lado, la observación de que el TOC responde selectivamente a los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) llevó a una atención sustancial sobre el sistema serotoninérgico, aunque hay poca evidencia acerca de la existencia de un déficit de la serotonina como causa primaria del TOC (27). La dopamina tiene un rol importante en un amplio rango de procesos cognitivos y afectivos, incluyendo el procesamiento de la recompensa, el cual podría estar alterado en el TOC; hay una fuerte evidencia de que en el síndrome de Tourette, uno de los principales trastornos relacionados con el TOC (OCDs, del inglés, *obsessive-compulsive related disorders*), el sistema dopaminérgico juega un papel central (28). Finalmente, las neuronas glutamatérgicas del córtex prefrontal tienen un papel clave en el circuito CSTC, proyectando en el estriado. Aunque aún no se ha registrado ningún

agente glutamatérgico para el tratamiento del TOC, muchos han sido estudiados con resultados prometedores (29).

1.4.3. Bases genéticas

A pesar de los esfuerzos para entender las bases genéticas del TOC, los mecanismos de como los factores de riesgo genéticos y ambientales interactúan y convergen a nivel molecular para resultar en el TOC son aún desconocidos. Aun así, todo parece indicar que el TOC es un trastorno heredable, poligénico y con múltiples contribuciones de variantes comunes y raras (30). Un meta-análisis de estudios de gemelos sugirió que los efectos genéticos aditivos representan aproximadamente un 40 % de la variabilidad de los síntomas OC, mientras que el ambiente no compartido representa aproximadamente el 51 % de la variabilidad (31). Además, se ha observado que algunos subtipos de TOC podrían tener una mayor heredabilidad que otros, incluyendo los TOC de inicio temprano con tics (32). Muchos factores ambientales, incluidos eventos perinatales adversos como complicaciones al nacer y eventos estresantes o traumáticos, han sido identificados como factores de riesgo para el TOC (33–35). Sin embargo, falta información para establecer la relación entre el ambiente y el TOC.

Hasta la fecha se han realizado varios estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés, *genome-wide association studies*) en muestras de TOC. Un primer GWAS incluyó 1.465 pacientes con TOC con edades mixtas de inicio de síntomas, 5.557 controles y 400 tríos del consorcio internacional de TOC (*International Obsessive-Compulsive Consortium*; www.iocdf.org) y no se detectaron variantes genéticas comunes asociadas al trastorno de forma estadísticamente significativa a nivel genómico (36). Un segundo GWAS, que incluyó 5.061 individuos (1.065 familias con 1.406 pacientes con TOC con una edad de inicio en la infancia y la

adolescencia y controles de base poblacional del *OCD Collaborative Genetics Association Study* (OCGAS) *consortium*, tampoco detectó loci significativos a nivel genómico (37). Estos dos GWAS han sido meta-analizados con un total de 2688 pacientes con TOC y 7037 controles apareados, pero no se han identificado loci significativos a nivel genómico. Sin embargo, en comparación con los dos GWAS de forma individual, la distribución de p-valores viró hacia la significancia (38). En conjunto, la heredabilidad del TOC atribuible a los factores genéticos a partir de los GWAS es del 23 %, aunque falta poder estadístico y replicabilidad. Estos estudios parecen indicar que el TOC es un trastorno poligénico con muchos *loci* de riesgo de pequeño efecto. Es por ello que parece ser necesario aumentar el tamaño muestral de los estudios. Actualmente el *Psychiatric Genomics Consortium* está trabajando en un meta-análisis sustancialmente mayor que incluirá al menos 14.000 pacientes con TOC y alrededor de 560.000 controles.

Pero el actual planteamiento de los GWAS implica que se categoricen los individuos en casos o en controles, sin tener en cuenta la prevalencia de los síntomas OC en la población general, ni las dimensiones de estos síntomas. Como se ha comentado en el apartado anterior, podría existir un fenotipo continuo de los síntomas OC, siendo el TOC una manifestación más severa de estos. Así, el modelo planteado sugiere una distribución normal y continua de los síntomas OC en la población, con unos pocos individuos con muy pocos alelos de riesgo, pocos individuos con muchos alelos de riesgo, y la mayoría de la población en algún punto intermedio de la distribución (Figura 3).

Así pues, también se han realizado estudios genéticos de la heredabilidad de los síntomas OC en población no clínica. Los estudios de gemelos han determinado que los síntomas OC, al igual que en el TOC, son heredables, contribuyendo los factores genéticos

entre un 36-42 % de la variancia fenotípica (39). Además, se han realizado tres GWAS que exploran la heredabilidad genómica de los síntomas OC en muestras poblacionales y su relación con el TOC. Al igual que con los GWAS de TOC, las estimaciones de heredabilidad en estos estudios son menores que en los estudios familiares y de gemelos, siendo del 6,8 % (40), 10 % (41) y 14 % (39).

Si el TOC y los síntomas OC son parte de un mismo continuo, se esperaría encontrar una correlación genética entre ambos. Hasta la fecha solo se han realizado dos GWAS que tuvieran en cuenta las dimensiones sintomáticas del TOC, uno utilizando datos clínicos a partir de pacientes con TOC (42) y el otro a partir de datos de la población general (43). Aunque ambos estudios no son conclusivos y requieren replicabilidad, sí que sugieren que los síntomas OC por debajo del umbral comparten riesgo genético con el TOC. Sin embargo, incluso entre las personas que no presentan ningún síntoma OC, puede haber un riesgo genético apreciable para el TOC, lo que sugiere que la potencia estadística para estudios con un marco dimensional sigue siendo una limitación (Figura 3). Además, la forma en la que se evalúan los síntomas OC puede tener un impacto en las asociaciones genéticas observadas en el TOC. Por ejemplo, los estudios que utilizan un enfoque diagnóstico categórico evalúan de forma inherente la angustia o el deterioro asociado a los síntomas OC, lo que los convierte en una parte indivisible del trastorno (como su número o tipo), pero estos aspectos no se miden necesariamente en los estudios que adoptan un enfoque dimensional. Así pues, la selección de las dimensiones sintomáticas, el número de síntomas o el grado de angustia asociado a éstos, así como la manera en que se definen y evalúan estos síntomas puede arrojar información y correlaciones genéticas diferentes en comparación con la evaluación categórica del TOC (44).

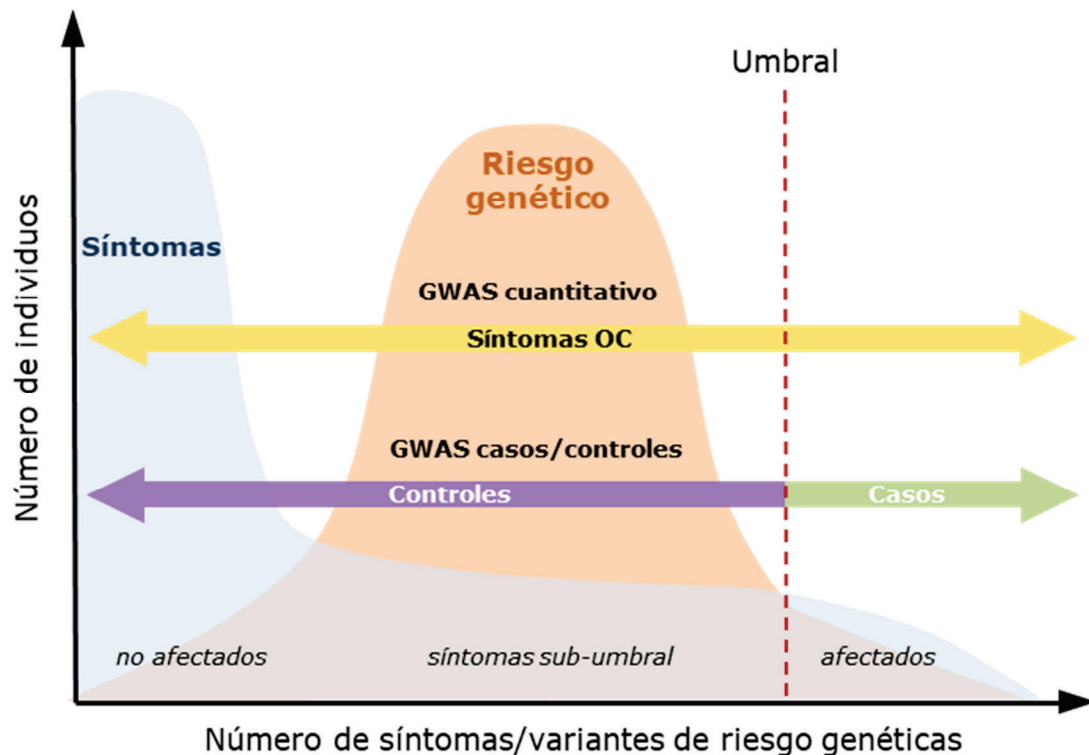


Figura 3. Representación del espectro obsesivo-compulsivo: umbral diagnóstico y enfoque cuantitativo en un estudio GWAS. En azul, la distribución de síntomas obsesivo-compulsivos (OC) en la población. La línea discontinua roja representa el umbral diagnóstico. En un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de casos/controles, todos los individuos a la izquierda del umbral (flecha morada) se considerarían un control, mientras que todos los individuos a la derecha (flecha verde), con un diagnóstico clínico de TOC (trastorno obsesivo-compulsivo), se considerarían un caso. En un GWAS cuantitativo, con un marco dimensional, se incluirían todos los individuos a lo largo del espectro sintomático y de riesgo genético (flecha amarilla), ponderando también los síntomas por debajo del umbral. Modificado de (44).

1.4.4. Ambiente y estrés: el eje hipotalámico-pituitario-adrenal

Se cree que el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el mayor eje de respuesta al estrés del cuerpo, y/o algunos de sus componentes, contribuye a la fisiopatología del TOC. Eventos vitales estresantes y desregulaciones del eje HPA parecen tener un papel relevante en la patogénesis del TOC (45,46) y otros trastornos de ansiedad (47). Un meta-análisis reciente sugiere que el TOC está asociado con la hiperactividad del eje HPA (48).

El eje HPA, junto con el sistema nervioso autónomo, constituye el principal mecanismo de respuesta al estrés del organismo, conocido por estar involucrado en la susceptibilidad a desarrollar trastornos mentales y condiciones físicas como infecciones, problemas cardiovasculares, procesos autoinmunes, síndrome de fatiga crónica y artritis reumatoide (49). Se puede considerar el estrés como cualquier respuesta corporal a una amenaza física o percibida (psicológica) a la homeostasis. Los factores estresantes pueden ser agudos y breves o crónicos y prolongados. Así pues, el organismo responde con una serie de reacciones comportamentales y físicas, con el objetivo de adaptarse al estresor. El estrés juega un papel fundamental en la regulación y desregulación del eje HPA y sus interacciones con otros mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, como el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunitario. Estos sistemas, junto al eje HPA interactúan para armonizar la respuesta hormonal e inflamatoria al estrés. El sistema de respuesta al estrés evolucionó para afrontar retos físicos y la inclusión de factores estresantes crónicos no fisiológicos del día moderno ha llevado al incremento en la manifestación de trastornos inducidos por el estrés (50).

1.4.4.1. Componentes del eje HPA

Ante una situación de estrés, el eje HPA se activa mediante la secreción por parte del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual es transportada hasta la pituitaria o hipófisis anterior, llevando a la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el torrente sanguíneo. La ACTH estimula el córtex de la glándula suprarrenal para la liberación de cortisol, el principal glucocorticoide en humanos, el cual ejerce su acción a través de su unión con los receptores de glucocorticoides (GR) y receptores de mineralocorticoides (MR) (51). Para controlar el exceso de activación del eje HPA, los niveles de

cortisol ejercen una acción de retroalimentación o *feedback* negativo en el hipotálamo y en la hipófisis o pituitaria (Figura 4). Pero existen otras estructuras cerebrales que también participan en la regulación mediante *feedback* negativo, como son el hipocampo y el córtex prefrontal (ambos ricos en GR), través de una red de interneuronas que se conectan al núcleo paraventricular del hipotálamo y la hipófisis (52).

Aunque no tenemos un control voluntario sobre la actividad del eje HPA y de la secreción de cortisol, su secreción está fuertemente ligada a los acontecimientos ambientales y/o vitales (53). Las experiencias que son consideradas estresantes normalmente son un estímulo efectivo para la secreción de cortisol (razón por la cual esta hormona es referida comúnmente como la hormona del estrés). Sin embargo, otros estímulos que muchos considerarían no estresantes pueden provocar la secreción de cortisol (ejercicio, sustancias psicoactivas, experiencia sexual), mientras otras circunstancias consideradas estresantes no están necesariamente asociadas con una secreción aguda de cortisol (dolor neuropático crónico, ansiedad y sensación propia de estrés) (53). Al ser el cortisol soluble en lípidos, es capaz de cruzar rápidamente la barrera hematoencefálica, razón por la cual el cerebro es una diana directa para esta hormona, en contraste con otras hormonas, incluyendo otro mediador principal de la respuesta al estrés como es la epinefrina (adrenalina). El cortisol, de forma conjunta con la norepinefrina y la epinefrina, promueve la adaptación al estrés (clásicamente conocido como la respuesta de lucha o huida, o *fight or flight* en inglés). El cortisol estimula la liberación de glucosa y la gluconeogénesis, estimulando a su vez las funciones cardiovasculares y pulmonares, incrementado el ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la respiración. De forma simultánea, se suprimen procesos anabólicos como la función inmune, la reproducción, la digestión y el crecimiento. Esta movilización de energía permite al organismo suplir las demandas metabólicas

involucradas en responder a una amenaza y promover el retorno a la homeostasis (54).

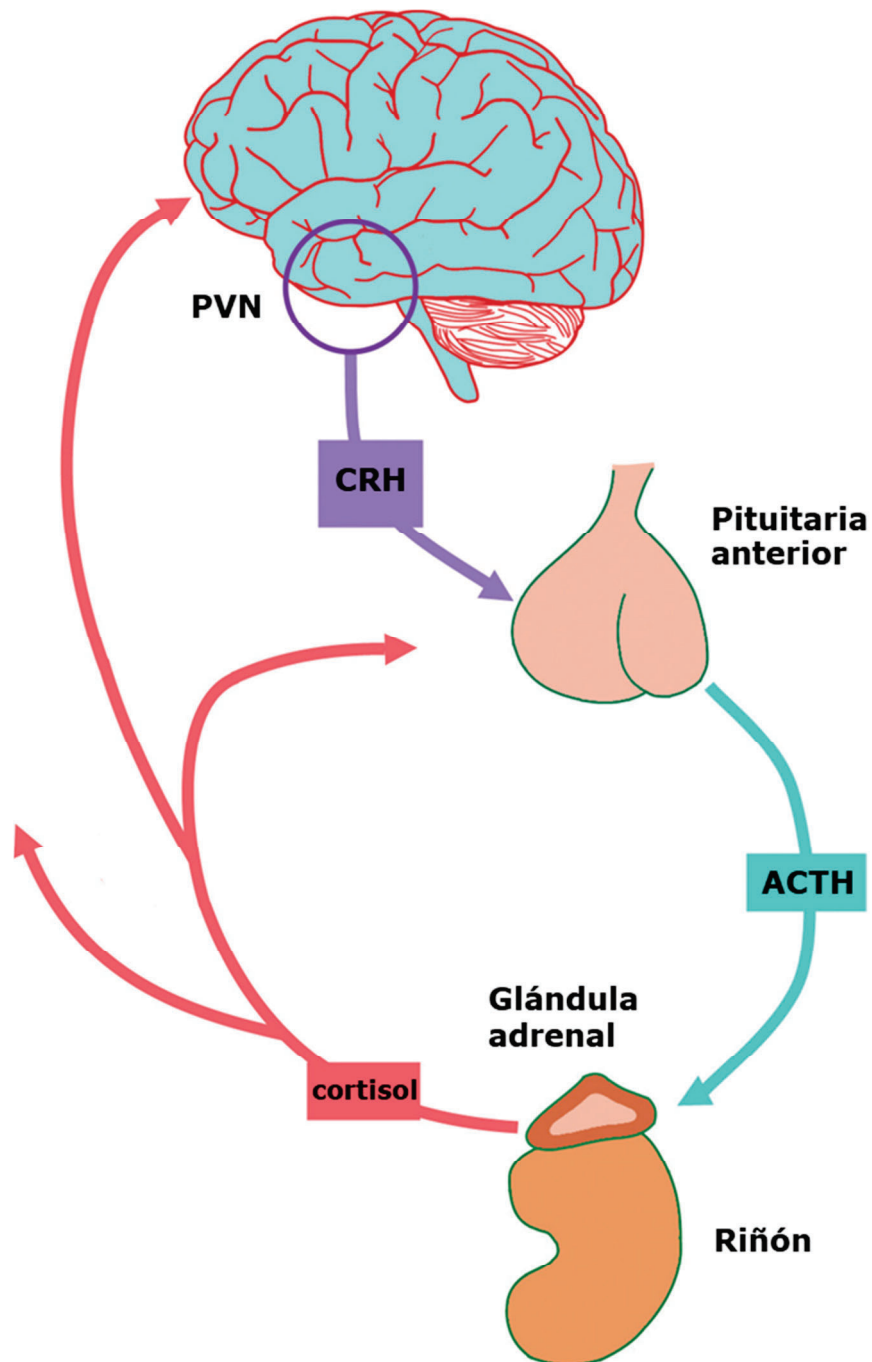


Figura 4. Diagrama del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Ante una situación de estrés, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) es liberada por parte del núcleo paraventricular (PVN) y transportada a la pituitaria anterior, provocando la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el torrente sanguíneo. La ACTH estimula el córtex adrenal para liberar cortisol al torrente sanguíneo, que ejerce diversos efectos fisiológicos y actúa de *feedback* negativo en el PVN y la pituitaria anterior. Modificado de (54).

Independientemente de la secreción aguda de cortisol provocada por un estímulo estresante, el eje HPA tiene un patrón circadiano de secreción gobernado por el núcleo supraquiasmático (Figura 5). Alteraciones en los ritmos circadianos de cortisol se han ligado con los efectos adversos metabólicos, cardiovasculares, y cognitivos del exceso de glucocorticoides. La secreción de cortisol sigue muy de cerca la actividad diaria, con niveles mayores justo antes de levantarse tras el despertar y que disminuyen a lo largo del día (pendiente diurna de cortisol) hasta alcanzar los niveles más bajos durante la primera mitad de la noche. Este ritmo circadiano, que cumple la función metabólica del eje HPA, puede verse modificado, por ejemplo, por el patrón de sueño, los ciclos de luz y oscuridad, el estrés, la actividad física, o el consumo de tabaco, alcohol u otras sustancias (55). De forma independiente al ritmo circadiano, las situaciones de estrés son capaces de activar la secreción de CRH y provocar una descarga de cortisol que se superpone al ritmo circadiano.

A parte del cese de la actividad neural generada por el estrés o el estímulo circadiano, el *feedback* negativo es el único mecanismo para reducir la actividad del eje HPA. Como se ha comentado, el cortisol se une a dos tipos de receptores, ambos involucrados en esta regulación. Los MR y GR difieren en su afinidad por el cortisol y no están igualmente distribuidos en el cerebro. A parte de su expresión periférica, los MR se expresan en áreas discretas del cerebro, principalmente en las regiones límbicas. En cambio, los GR se expresan de forma ubicua en el cerebro así como en otras regiones del organismo. Por un lado, los MR tienen una elevada afinidad por el cortisol y se ocupan entre niveles bajos y medios, por lo que en condiciones fisiológicas están normalmente ocupados. En cambio, los GR tienen una menor afinidad por el cortisol, por lo que se requiere una mayor concentración de cortisol para que se saturen. En

consecuencia, en condiciones fisiológicas los GR están en baja ocupación, siendo éstos los principales mediadores de los efectos adversos del estrés (56).

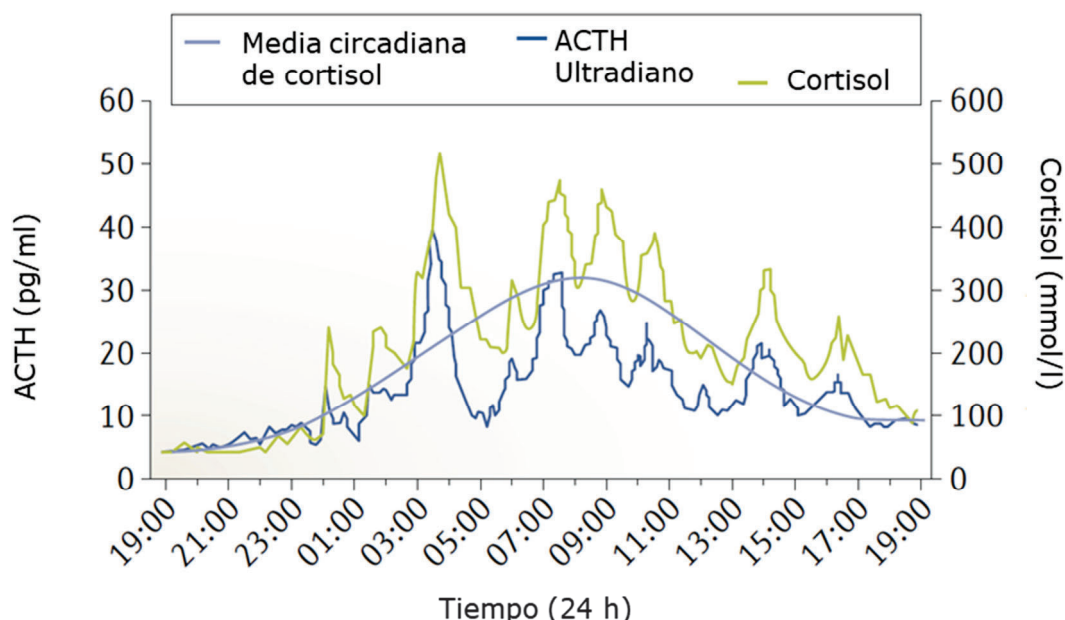


Figura 5. Representación esquemática del ritmo circadiano y ultradiano del cortisol en un varón voluntario sano. El cortisol se secreta siguiendo un ritmo circadiano caracterizado por una fase quiescente durante el periodo inactivo (durante la noche mientras se duerme). Antes de despertar, se produce un aumento anticipado de los niveles de cortisol, seguido del pico circadiano de secreción al inicio del periodo activo (respuesta del cortisol al despertar o CAR). Bajo este ritmo subyace un ritmo ultradiano complejo y dinámico que consiste en pulsos aproximadamente cada 3 horas. Modificado de (57).

1.4.4.2. Evaluación del eje HPA

La funcionalidad del eje se puede estudiar o a través de determinaciones basales o de pruebas dinámicas. Existen diferentes métodos para estudiar la funcionalidad el eje HPA, siendo los métodos más populares la detección de niveles de cortisol en muestras de sangre y de saliva. Sin embargo, la determinación de cortisol en muestras de sangre periférica tiene la limitación de que mide tanto el cortisol libre (biológicamente activo) como el cortisol

total (54). En cambio, la recolección de muestras de saliva permite medir solo el cortisol libre.

Así pues, la recolección repetida de varias muestras de saliva a lo largo del día permite determinar el cortisol en diferentes momentos del día de una forma no invasiva. Este muestreo puede ser usado para el estudio de diferentes medidas dinámicas del eje HPA, como la respuesta del cortisol al despertar (CAR, del inglés, *cortisol awakening response*), el ritmo diurno del cortisol, o el *feedback* negativo del eje HPA con el estudio de la supresión del cortisol mediante la administración de dexametasona (DST, del inglés, *dexamethasone suppression test*).

La CAR se ha propuesto como un elemento de gran importancia; la CAR describe un incremento marcado de los niveles de cortisol en los primeros 30-45 minutos después del despertar, y ha estado sistemáticamente descrito en la mitad de la década de los años 90 del siglo XX (58). Pero no es solo un reflejo del incremento de los niveles de cortisol, sino que combina aspectos de un *reactivity index* (la respuesta al despertar) con aspectos ligados a la regulación circadiana (55).

El ritmo fisiológico diurno del cortisol conlleva la disminución de los niveles de cortisol a lo largo del día, desde la mañana hasta la noche. Se calcula después de la CAR y hasta las 11 p.m. Las pendientes más pronunciadas de cortisol reflejan ritmos diurnos de cortisol más preservados (59).

Mediante el DST se evalúa la retroalimentación negativa del eje HPA. La dexametasona es un glucocorticoide sintético que actúa como agonista del receptor de glucocorticoides. Para realizar el DST, se administra dexametasona por vía oral a las 11 p.m. y, a la mañana siguiente, se determina el cortisol y se compara con la realizada el día anterior a la misma hora. Cuando el eje HPA está intacto, la

administración de dexametasona resulta en una inhibición de la producción de CRH y ACTH al unirse a los receptores de glucocorticoides hipotalámicos e hipofisarios, respectivamente, lo que provoca la supresión de la síntesis y secreción de cortisol. La falta de supresión de la secreción de cortisol después de la administración de dexametasona indica una sensibilidad reducida al *feedback* negativo del eje HPA y se considera una medida de resistencia a los glucocorticoides (60).

1.4.4.3. Diferencias de sexo en el eje HPA

Existe mucha información que describe la existencia de diferencias de sexo en la funcionalidad del eje HPA, documentadas tan tempranamente como en el periodo neonatal, y en todos los niveles del eje HPA (50). Sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de las diferencias en la respuesta del eje HPA entre hombres y mujeres. No obstante, la imagen global parece indicar que la respuesta al estrés psicosocial en hombres adultos conlleva mayores incrementos del cortisol en comparación con las mujeres (49). En cualquier caso, el estudio de estas diferencias es más complejo si se consideran potenciales variables moderadoras. Por ejemplo, el tipo de estresor parece influir en la respuesta del eje HPA: los hombres muestran mayores niveles de cortisol en respuesta a un reto matemático y verbal, mientras que las mujeres lo hacen a un reto de rechazo social (61). La edad y el sexo también son moderadores de la respuesta del eje HPA al estrés psicosocial. En un estudio que exploró las respuestas de la ACTH y el cortisol al *Trier Social Stress Test* (TSST), un procedimiento de estrés social, en adultos sanos mayores, adultos jóvenes y niños, se observó que no había un efecto de la edad en las mujeres, mientras que los hombres adultos jóvenes mostraban una mayor respuesta de ACTH en comparación con los adultos mayores (62). En relación al cortisol salivar libre, se observó una mayor respuesta en hombres mayores que en mujeres mayores,

mientras que no existían diferencias de sexo ni en adultos jóvenes ni en niños (62).

1.4.4.4. El eje HPA y el TOC

El funcionamiento correcto del eje HPA es crítico para el mantenimiento de la salud física y mental. Numerosos estudios han mostrado como desregulaciones en este eje neurohormonal tienen un papel relevante en diferentes trastornos físicos y mentales. En general, la evidencia de la alteración de la actividad del eje HPA en los trastornos mentales, aunque no sea universal, ha despertado un interés en las hormonas del eje HPA como biomarcadores de enfermedad o de respuesta al tratamiento (63). No solo se han identificado alteraciones del eje HPA en el TOC, sino en otros trastornos mentales. Hasta el momento, los estudios parecen demostrar que existe una hiperactivación del eje en la depresión melancólica (64), en el trastorno de pánico (65) y en la esquizofrenia (66). El eje parece ser más reactivo al estrés en el trastorno de ansiedad social (*social anxiety disorder*) (67) y en el autismo (68). Por otro lado, se ha descrito una hipoactividad del eje HPA en el trastorno de estrés postraumático (PTSD, del inglés, *post-traumatic stress disorder*) (69) y en la depresión atípica (64). También se han observado alteraciones del eje HPA en situaciones de abuso (70), así como los efectos negativos en el rendimiento cognitivo debidos a la hipercortisolemia (71).

Los primeros estudios que exploraron la relación entre la funcionalidad del eje HPA y el TOC midieron las hormonas del eje HPA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en sangre (72). Por ejemplo, se han descrito valores elevados de CRH en el LCR, un incremento en la secreción de ACTH (73), y unos valores basales de cortisol elevados en el suero de pacientes con TOC (74,75).

Así pues, en las últimas dos décadas, el estudio de la funcionalidad del eje HPA utilizando muestras de saliva ha atraído un gran interés (55). Siguiendo esta aproximación, en nuestro grupo hemos estudiado el papel de la funcionalidad del eje HPA en pacientes con TOC, trastorno depresivo mayor e individuos sanos (45). En pacientes con TOC y comorbilidad con depresión mayor observamos una curva diurna de cortisol más aplanada. También encontramos que la ansiedad-rasgo fue un moderador de la relación entre el TOC y las medidas del eje HPA, al mostrar los pacientes con TOC una mayor ansiedad rasgo, así como un CAR aumentado y una reducción de la supresión de cortisol después de la administración de dexametasona.

La adquisición de muestras de saliva también permite estudiar la respuesta del cortisol al estrés psicosocial. En esta línea, estudios previos que han explorado la respuesta del cortisol en pacientes con un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva expuestos al TSST, han revelado una respuesta atenuada en pacientes hombres en comparación a hombres controles; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en mujeres (76).

El estudio de potenciales diferencias de sexo en relación con el eje HPA en el TOC es un área infra-estudiada. Esta aproximación es importante, ya que el sexo está implicado en la expresión clínica de la enfermedad: las mujeres muestran, en comparación a los hombres, más síntomas de contaminación/limpieza (19,77–79), más obsesiones agresivas y síntomas de acumulación (78), más obsesiones somáticas (77), menos obsesiones sexuales/religiosas (19,80) y menos compulsiones de comprobación y repetitivas (80). Contrariamente, otros estudios no han sido capaces de encontrar diferencias de sexo en las dimensiones de los síntomas TOC (81). Sin embargo, en ese estudio, las correlaciones entre las diferentes dimensiones de los síntomas en el TOC fueron más fuertes en hombres en comparación con las mujeres (81). Es plausible que las

diferencias de sexo en la actividad del eje HPA puedan contribuir a la expresión clínica diferencial de los síntomas OC entre hombres y mujeres. Sin embargo, estudios previos que han evaluado la funcionalidad del eje HPA en el TOC (45,72–75) no han explorado de forma específica si existen diferencias de sexo en estas relaciones.

1.5. Evaluación del TOC

Es esencial una correcta detección de los síntomas del TOC. Una herramienta habitual es el *Obsessive-Compulsive Inventory-Revised* (OCI-R). Consiste en un test autoaplicado de 18 ítems dividido en seis sub-escalas: lavado, comprobación, orden, obsesión, acumulación y neutralización. Cada ítem tiene una puntuación en una escala de 5 puntos (de 0 a 4 puntos), y la puntuación total es la suma de las puntuaciones de todos los ítems. También provee puntuaciones para las seis sub-escalas (14). El OCI-R ha probado su validez tanto en muestras clínicas (14,82) como en muestras no clínicas (83) y se ha validado al castellano (84). Se recomienda una puntuación de corte de 21, con puntuaciones iguales o por encima de este nivel sugestivas de la presencia de TOC. Sin embargo, la herramienta más aceptada para detectar y evaluar la severidad del TOC en la práctica clínica es la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) (85). Se clasifica en una escala de 0 a 40 (siendo 40 la sintomatología más grave) y requiere que el paciente evalúe, en función de su gravedad:

- El tiempo ocupado por los pensamientos obsesivos y las compulsiones.
- La interferencia de los pensamientos obsesivos.
- La angustia por los pensamientos obsesivos.
- La resistencia frente a las obsesiones.
- El grado de control sobre los pensamientos obsesivos.

- La interferencia del comportamiento compulsivo.
- La angustia asociada con el comportamiento compulsivo.
- La resistencia en contra del comportamiento compulsivo.
- El grado de control sobre los comportamientos compulsivos.

Para evaluar las dimensiones sintomáticas del TOC, también puede usarse la escala Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown Dimensional (DY-BOCS) (15), la cual mide: [1] obsesiones agresivas (o relacionadas con daño) y compulsiones relacionadas, [2] obsesiones sexuales/religiosas y compulsiones relacionadas, [3] obsesiones de simetría y compulsiones de contar u ordenar/arreglar, [4] obsesiones de contaminación y compulsiones de limpieza, [5] obsesiones y compulsiones de acumulación y [6] obsesiones y compulsiones variadas (como por ejemplo preocupaciones somáticas y supersticiones). La severidad de cada dimensión es evaluada por un psiquiatra experimentado el cual mide, en tres escalas ordinales con seis puntos de anclaje relacionados, la frecuencia de los síntomas [0-5], la angustia generada [0-5] y la interferencia funcional [0-5] durante el periodo actual (la semana previa) o a lo largo de la vida (el peor periodo). También se valora el nivel global de discapacidad o interferencia funcional actual o a lo largo de la vida, de nada [0 puntos] a severo [15 puntos].

1.6. Tratamiento del TOC

Antes que los pacientes con TOC busquen tratamiento pueden ocurrir retrasos sustanciales, ya sea por una falta de conocimiento sobre el trastorno, vergüenza por sus síntomas, o ansiedad por la exposición a estímulos temidos. Si el TOC no es tratado, el patrón conductual patológico es más difícil de romper, ya que pueden haberse producido cambios estructurales y/o funcionales en el cerebro. Es por ello que

es necesario que se priorice una intervención lo más temprana posible.

El tratamiento del TOC comprende varios componentes, comenzando con la construcción de una alianza terapéutica con el paciente y la psicoeducación, seguida de enfoques psicológicos y/o farmacológicos. Los pacientes y su familia pueden experimentar un fuerte alivio al saber que su trastorno es relativamente común y bien entendido y que existen tratamientos disponibles para disminuir al menos los síntomas parciales y que es posible una mejora en la calidad de vida (1). Así pues, una vez establecida esta alianza, las primeras líneas de tratamiento para el TOC son la terapia cognitivo-conductual (TCC, o CBT, del inglés, *cognitive behavioural therapy*) o los ISRS. Los pacientes resistentes al tratamiento pueden requerir, además, neuromodulación y/o neurocirugía.

La CBT ha demostrado de forma consistente la capacidad de mejorar los síntomas en el TOC tanto en adultos como en niños (86,87). El tipo más común de CBT es la exposición con prevención de respuesta (EPR). La parte de la exposición consiste en confrontar los pensamientos, imágenes, objetos y situaciones que provocan ansiedad a los pacientes o que provocan las obsesiones. La prevención de la respuesta se refiere a escoger no realizar el comportamiento compulsivo una vez que la ansiedad o las obsesiones han sido provocadas. Todo esto, bajo la guía de un terapeuta/clínico. De esta forma, se reestructura la mente y se altera la habituación creada al participar en las compulsiones. Los ISRS son la primera línea de tratamiento farmacológico para el TOC, basado en su evidencia en cuanto a eficacia, tolerabilidad, seguridad y ausencia de abuso potencial (88). Como norma, se precisan dosis mayores de ISRS para el tratamiento del TOC que para otros trastornos de ansiedad o para la depresión.

La mitad de los pacientes con TOC que son tratados con un tratamiento de primera línea no responden completamente (89,90). Así pues, se pueden combinar terapias de CBT e ISRS, aunque no siempre es factible, ya sea porque la CBT no está disponible o por la dificultad por parte del paciente de tolerar la exposición. Recientemente, se han evaluado fármacos moduladores glutamatérgicos como agentes potenciadores en pacientes resistentes al tratamiento, como la N-acetil cisteína, memantina, lamotrigina, topiramato, riluzol y ketamina (91). De entre todas ellas, la N-acetil cisteína es la que ha mostrado mayor evidencia en reducir los síntomas del TOC (92,93). Además, la memantina podría considerarse en el uso clínico, ya que se ha demostrado su eficacia como potenciador de los ISRS en pacientes resistentes al tratamiento (94).

Finalmente, en pacientes refractarios a los tratamientos psicoterapéuticos y psicofarmacológicos, la neuroestimulación ha emergido como una nueva opción de tratamiento. Esta puede ser mediante métodos invasivos, como la estimulación cerebral profunda (ECP, o DBS, del inglés, *deep brain stimulation*) o mediante estimulación no invasiva, como la estimulación magnética transcraneal (TMS, del inglés, *transcranial magnetic stimulation*) (95).

2. HIPÓTESIS

A partir de la información desarrollada en la introducción de la tesis se han enunciado las siguientes hipótesis:

1. La actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) se asocia a la expresión de los síntomas obsesivo-compulsivos (OC) en la población general sin patología mental, con diferencias de sexo en esta relación.
2. Las dimensiones sintomáticas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se asocian con anormalidades específicas del eje HPA, moderadas por el sexo.
3. Existen relaciones de *continuum* entre los síntomas OC presentes en la población general y las dimensiones sintomáticas del TOC en la población clínica.
4. Medidas del funcionamiento del eje HPA pueden ser consideradas como biomarcadores de rasgo para dimensiones sintomáticas específicas del TOC.

3. OBJETIVOS

A partir de las hipótesis enunciadas, se han planteado los siguientes objetivos:

1. Estudiar la implicación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en la expresión de síntomas obsesivo-compulsivos (OC) en una muestra no clínica extraída de la población general. Al haber diferencias de sexo en la presentación de los síntomas OC y la actividad del eje HPA, explorar si existen diferencias de sexo en esta relación.
2. Analizar la implicación del eje HPA en la expresión clínica de las dimensiones sintomáticas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en una muestra clínica, teniendo en cuenta si existen diferencias de sexo en esta relación.
3. Evaluar la consistencia de las asociaciones entre los síntomas OC y la actividad del eje HPA en la población general y la muestra de pacientes con TOC.
4. Definir si alguna de las medidas analizadas del funcionamiento del eje HPA (la respuesta del cortisol al despertar, la pendiente diurna del cortisol o el ratio de supresión del cortisol tras la administración de dosis bajas de dexametasona) puede ser considerada como biomarcador de rasgo para alguna dimensión sintomática del TOC.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4.1. Artículo original 1

Sex-specific association between the cortisol awakening response and obsessive-compulsive symptoms in healthy individuals.

Antecedentes: Estudios previos han detectado asociaciones entre el TOC y el eje HPA. Quisimos investigar la asociación entre los síntomas OC y la funcionalidad del eje HPA en una muestra no clínica y explorar si existen diferencias de sexo en esta relación.

Métodos: Ciento ochenta y tres individuos sanos sin un diagnóstico psiquiátrico (80 hombres, 103 mujeres, con una media de edad de $41,3 \pm 17,9$ años) fueron reclutados de la población general. El OCI-R se utilizó para determinar los síntomas OC. También se midieron la ansiedad estado, el estrés percibido y los eventos vitales estresantes. Se determinaron los niveles de cortisol salivar en 6 momentos del día (al despertar, 30 y 60 minutos después del despertar, a las 10 a.m., a las 11 p.m. y a las 10 a.m. del día siguiente después de la toma de 0,25 mg de dexametasona, que ocurrió a las 11 p.m. del día anterior). Se calcularon tres medidas del eje HPA: la CAR, la pendiente diurna de cortisol, y la DSTR. Se usaron análisis de regresión múltiple para explorar la asociación entre los síntomas OC y las medidas del eje HPA, ajustando por covariables de interés. El análisis principal se centró en las puntuaciones totales en el OCI-R, pero también se exploraron las asociaciones con dimensiones específicas de los síntomas OC.

Resultados: No se observaron diferencias significativas entre hombre y mujeres en los síntomas OC, las medidas de ansiedad, estrés o las medidas de cortisol. En los análisis de regresión múltiple entre los síntomas OC globales y las medidas del eje HPA, se halló una interacción significativa entre el sexo femenino y los síntomas OC

para la CAR (beta estandarizada = $-0,322$; $p = 0,023$), pero no para la pendiente diurna de cortisol ni para el DSTR). En cuanto a las dimensiones sintomáticas, se detectaron dos interacciones con el sexo: en mujeres un CAR más aplanado se asoció con síntomas obsesivos, mientras que en hombres una pendiente diurna de cortisol más aplanada se asoció con síntomas de orden.

Conclusiones: Existen diferencias de sexo en la asociación entre los síntomas OC y las medidas del eje HPA en individuos sanos.

RESEARCH

Open Access

Sex-specific association between the cortisol awakening response and obsessive-compulsive symptoms in healthy individuals



Cristian Sebastian Melia^{1,3}, Virginia Soria^{1,2,3*} , Neus Salvat-Pujol¹, Ángel Cabezas^{2,4}, Roser Nadal^{2,5}, Mikel Urretavizcaya^{1,2,3}, Alfonso Gutiérrez-Zotes^{2,4}, José Antonio Monreal^{2,6}, José Manuel Crespo^{1,2,3}, Pino Alonso^{1,2,3}, Elisabet Vilella^{2,4}, Diego Palao^{2,6}, José Manuel Menchón^{1,2,3} and Javier Labad^{2,6}

Abstract

Background: Previous studies have shown associations between obsessive-compulsive disorder (OCD) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity (HPA). We aimed to investigate the association between obsessive-compulsive (OC) symptoms and HPA axis functionality in a non-clinical sample and to explore whether there are sex differences in this relationship.

Methods: One hundred eighty-three healthy individuals without any psychiatric diagnosis (80 men, 103 women; mean age 41.3 ± 17.9 years) were recruited from the general population. The Obsessive-Compulsive Inventory Revised (OCI-R) was used to assess OC symptoms. State-trait anxiety, perceived stress, and stressful life events were also assessed. Saliva cortisol levels were determined at 6 time points (awakening, 30 and 60 min post-awakening, 10:00 a.m., 23:00 p.m. and 10:00 a.m. the following day of 0.25 mg dexamethasone intake [that occurred at 23:00 p.m.]). Three HPA axis measures were calculated: cortisol awakening response (CAR), cortisol diurnal slope, and cortisol suppression ratio after dexamethasone (DSTR). Multiple linear regression analyses were used to explore the association between OC symptoms and HPA axis measures while adjusting for covariates. Our main analyses were focused on OCI-R total score, but we also explored associations with specific OC symptom dimensions.

Results: No significant differences were observed between males and females in OC symptoms, anxiety measures, stress, or cortisol measures. In the multiple linear regression analyses between overall OC symptoms and HPA axis measures, a female sex by OC symptoms significant interaction (standardized beta = -0.322 ; $p = 0.023$) for the CAR (but not cortisol diurnal slope nor DSTR) was found. Regarding specific symptom dimensions, two other sex interactions were found: a blunted CAR was associated with obsessing symptoms in women, whereas a more flattened diurnal cortisol slope was associated with ordering symptoms in men.

Conclusions: There are sex differences in the association between OC symptoms and HPA axis measures in healthy individuals.

Keywords: Cortisol, Stress, Obsessive, OCD, Sex differences

* Correspondence: vsoria@bellvitgehospital.cat

¹Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Barcelona, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common chronic long-lasting psychiatric disorder, with a prevalence of 2.3% that interferes with all aspects of life of the individual [1]. OCD is characterized by the presence of obsessions, repetitive disturbing and uncontrollable thoughts that persist despite the patient's efforts to suppress or ignore them, and compulsions and repetitive and ritualized behaviors or mental acts aimed at neutralizing obsession-induced anxiety [2]. Obsessive-compulsive (OC) symptoms are not exclusive of OCD. They are prevalent in non-clinical samples, with clinically relevant symptoms in about 21.7% of the general population [3]. The vulnerability to compulsive activity can be predicted by a spectrum of neuropsychological mechanisms such as impaired motor inhibition, cognitive inflexibility and an imbalance in goal-directed vs habit learning [4]. A series of cortico-striato-thalamo-cortical circuits that are associated with these cognitive changes are believed to underpin the expression of compulsive behaviors [4].

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the major stress response system of the body, is known to be involved in the susceptibility to develop psychiatric disorders and physical conditions such as infectious diseases, cardiovascular problems, autoimmune processes, chronic fatigue syndrome, and rheumatoid arthritis [5]. Stressful life events and dysregulations of the HPA axis are thought to play a role in the pathogenesis of the OCD [6, 7] and other anxiety disorders [8]. The first studies to explore the relationship between HPA axis functionality and OCD measured HPA hormones in cerebrospinal fluid (CSF) and blood. For instance, elevated values of corticotropin releasing hormone (CRH) in CSF [9], increased nocturnal secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) [10], and higher basal serum cortisol values [11, 12] have been described in OCD patients.

In the last two decades, the study of HPA axis functionality using saliva samples has attracted great interest [13]. Saliva collection allows cortisol determination at different moments of the day with a non-invasive procedure. Therefore, saliva sampling can be used for studying several dynamic tests of the HPA axis, such as the cortisol awakening response (CAR), the diurnal cortisol rhythm, or the negative feedback of the HPA axis with the study of the cortisol suppression by dexamethasone. We have used this approach to study the role of these HPA axis measures in patients with OCD, major depressive disorder (MDD) and healthy individuals [6]. A more flattened diurnal cortisol slope calculated between 10 and 23 h was observed for OCD patients with comorbid MDD. We also found that trait anxiety was a moderator of the relationship between OCD and HPA axis measures, as OCD patients with greater trait anxiety showed

an increased CAR and reduced cortisol suppression after dexamethasone administration. Saliva sampling also allows the study of the cortisol response to psychosocial stress. In this line, previous studies exploring the cortisol response to the Trier Social Stress Test, a social stress procedure, in patients with OC personality disorder have revealed an attenuated response in male patients compared to male controls, whereas no significant differences were found in women [14].

There is a wealth of data describing sex differences in HPA axis, documented as early as the neonatal period and at all individual levels of the HPA axis [15]. Evidence on sex differences in the HPA axis response to stress is conflicting, with some studies showing no differences. But the overall picture seems to indicate that the response to psychological stress in adult men is with greater increases in cortisol in comparison to women [5]. However, the study of sex differences in the HPA axis response is more complex if we consider potential moderating variables. For instance, the type of the stressor seems to influence the HPA axis response: men show greater cortisol responses to a mathematical and verbal challenge whereas women show greater cortisol responses to a social rejection challenge [16]. Age and gender are also moderators of the HPA response to psychosocial stress. In a study exploring ACTH and cortisol responses to the TSST in healthy elderly adults, younger adults, and children, there was no age effect in the subgroup of women, whereas younger men had higher ACTH responses compared to older men [17]. In relation to free salivary cortisol, an enhanced cortisol response in elderly men compared to elderly women was observed, while no gender differences emerged in neither young adults nor children [17].

The study of potential sex differences regarding HPA axis activity in the field of OCD has been an underresearched area. This approach is important because sex plays a role in the clinical expression of the illness: women show, when compared to men, more contamination/cleaning symptoms [18–21], more aggressive obsessions and hoarding symptoms [20], more somatic obsessions [19], less sexual/religious obsessions [18, 22], and less checking and repeating compulsions [22]. Conversely, other studies have failed to find sex differences in OCD symptom dimensions [23]. However, in that study correlations between the distinct types of OCD symptom dimensions were stronger in men compared to women. It is plausible that sex differences in HPA axis activity could contribute to the different clinical expression of obsessive-compulsive symptoms between men and women. However, previous studies studying HPA axis measures in OCD [6, 9–12] did not specifically explore whether there were sex differences on these relationships.

The main aim of our study was to explore the role of the HPA axis in the clinical expression of obsessive-compulsive (OC) symptoms in a non-clinical sample. To our knowledge, this issue has not been studied up to date. As there are sex differences in the presentation of OC symptoms and HPA axis activity, we also aimed to explore whether there are sex differences in this relationship.

Methods

Study sample

One hundred eighty-three healthy individuals (80 men, 103 women; mean age 41.3 ± 17.9 years) were recruited from the general population by advertisements in the community. Recruitment was conducted in two provinces (Barcelona, Tarragona) from Catalonia (Spain) by clinical researchers from the Department of Psychiatry at Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat, Barcelona) and from the Hospital Universitari Institut Pere Mata (Reus, Tarragona). All participants had no past or current history of psychiatric disorders (including OCD) and a score below 7 on the 28-item Spanish adaptation of the Goldberg General Health Questionnaire (GHQ-28) [24]. Exclusion criteria were age less than 18 years, a diagnosis of a psychiatric disorder including substance abuse or dependence (except nicotine), mental retardation, neurological disorders, severe medical conditions, pregnancy, or puerperium and corticosteroid treatment in the previous 3 months. Two women were receiving contraceptive pills. The research protocol was approved by the Ethics Committees of Bellvitge University Hospital and Hospital Universitari Sant Joan, and all participants provided written informed consent after having received a full explanation of the study.

Clinical assessment

From a semi-structured interview, a sort of sociodemographic and clinical variables and substance use were assessed. In order to calculate the body mass index, weight and height were measured in all participants, using the formula $(\text{kg})/(\text{height}(\text{m}^2))$.

The assessment of the OC symptoms was performed using the Obsessive-Compulsive Inventory Revised (OCI-R). The OCI-R consists of a self-reported test of 18 items divided on six subscales: washing, checking, ordering, obsessing, hoarding, and neutralizing. Each item is scored on a 5-point scale (0–4 points), and the total score is the sum of the scores on all items. It also provides scores for the six subscales [25]. The OCI-R has proved its validity in both clinical [25, 26] and non-clinical samples [27] and has been validated to Spanish [28]. A cut-off score of 21 has been recommended, with scores at or above this level indicating the likely presence of OCD [25].

Several psychometric scales were administered to assess anxiety and stress measures of all participants. Current and trait anxiety were measured with the State-Trait Anxiety Inventory [29]. Stressful life events that occurred in the 6 previous months were assessed with the Holmes-Rahe Social Readjustment Scale [30], that has been also used in Spanish populations [31]. Perceived stress during the previous month was assessed with the 14-item Perceived Stress Scale (PSS) [32].

Collection of saliva samples

Saliva samples were obtained using Salivette (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany) containers. Participants were instructed to collect repeated saliva samples at home during a regular day and to avoid intense physical activity and stressful situations. Fifteen minutes before sample collection, participants were told not to eat, drink, smoke, or brush their teeth.

Saliva samples were obtained at awakening (T1), 30 (T2) and 60 (T3) min after awakening, at 10 a.m. (T4) and at 11 p.m. (T5) on the same day. Participants were told to take a very low dose of dexamethasone (0.25 mg) at 11 p.m. just after T5 sampling. Another saliva sample was obtained the day after at 10 a.m. (T6).

The samples were kept refrigerated and returned personally by each participant. After receipt, the Salivettes were stored at -20°C and sent to the BioBank from the Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) for centrifugation (3000 rpm for 5 min) and aliquotation, then frozen at -20°C until analysis.

Cortisol measurements

An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to determine the cortisol levels in the saliva samples (IBL International, Hamburg, Germany). The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were under 8%. The sensitivity of the assay was 0.08 nmol/L. To assess the HPA axis function, three dynamic tests were used: the Cortisol Awakening Response (CAR), the slope between morning and evening cortisol, and the Dexamethasone Suppression Test Ratio (DSTR) with very low doses of dexamethasone (0.25 mg).

The CAR is a physiological process, consisting in the increase of cortisol levels as a response to awakening in the morning [33]. It combines features of a reactivity index (response to awakening) with aspects tied to circadian regulation and it has been related to a wide range of psychosocial, physical, and mental health parameters [13]. The CAR was calculated, as suggested by Pruessner and colleagues, using the area under the curve with respect to the increase [34]. The calculation included the sampling points of T1-T3 samples.

The diurnal cortisol slope is defined as the rate of decline in cortisol levels during the day, from morning to

evening. It was calculated using the T4 and the T5 samples. Previous studies have calculated the diurnal cortisol slope using both awakening to bedtime or fixed time points (morning to evening), and the implications of this choice has received little attention [35]. In a previous study by our group, we detected significant differences between OCD patients with or without major depression in a fixed time points diurnal cortisol slope (calculated between 10 a.m. and 11 p.m.) but not in the awakening to evening diurnal cortisol slope [6]. Some authors have suggested that the CAR is influenced by different biological mechanisms than the rest of the diurnal cortisol rhythm [36]. For this reason, in this study, we have decided to use the diurnal cortisol slope using fixed time points that do not include the awakening response (between 10 a.m. and 11 p.m.).

The DSTR reflects the cortisol suppression ratio to dexamethasone, a glucocorticoid receptor agonist and provides information about negative feedback of the HPA axis. Thus, a lack of suppression after dexamethasone administration is considered a measure of glucocorticoid resistance. The DSTR was defined as the ratio of cortisol between T4 and T6 samples (equivalent to the ratio between cortisol at 10 am of two consecutive days: before and after dexamethasone administration). Higher ratios were indicative of greater suppression after dexamethasone administration.

Statistical analysis

Data processing was performed using SPSS 23.0 (SPSS, IBM, USA). Normal distribution for all variables was explored using histograms and normality tests (Kolmogorov-Smirnov). In order to test for deviations from normality, the distribution of all continuous variables was explored. Measures with a skewed distribution were log transformed ($\ln$) before its use in parametric tests (e.g., T test, Pearson correlations) or in linear regression analyses when used as dependent variables. This was the case for OCI-R and Holmes-Rahe Social Readjustment scales. However, for cortisol values, we opted for a power transformation ($X' = (X^{0.26} - 1)/0.26$) to normalize the data, as proposed by Miller and Plessow [37]. The diurnal cortisol slope was calculated with and without transformed cortisol concentrations. However, when parametric tests and multivariate analyses were performed, slopes were calculated using transformed cortisol values. To calculate the DSTR, untransformed cortisol values were used, performing the power transformation after calculating the ratio [38].

T tests were used to compare continuous data between men and women. Pearson correlations were used to explore the relationship between continuous variables. Significance was set at $p < 0.05$ (bilateral).

To explore the relationship between the status of the HPA axis, the OC symptoms, and the psychometric scales,

we conducted multiple regression analyses, considering the HPA axis measures as the dependent variable in each case. The following independent variables were entered in each model with the enter procedure: female gender, age, BMI, smoking, OCI-R scores, Holmes-Rahe Social Readjustment Scale stress score, STAI-trait score, and STAI-state anxiety score. The decision for including these variables was based on the fact that they are known moderators of HPA axis activity [5, 6, 13, 39]. As PSS showed a high correlation with STAI anxiety subscales, we opted for not including this variable in the multiple linear regression analyses. Potential sex by OCI-R interactions were tested with a forward selection procedure. Therefore, only significant interactions were included in the final equations.

First, we performed three separate multiple regression analysis using, in each one, a different HPA axis measure (CAR, diurnal cortisol slope, and DSTR) as the dependent variable. In these models, the OC symptoms, as the total score of the OCI-R, together with stressful life events and anxiety measures, were considered the independent variables.

We also performed additional multiple regression analyses as an exploratory approach considering different subscales of the OCI-R (checking, hoarding, neutralizing, obsessing, ordering, and washing) in relation to each HPA axis measure. In these multiple linear regression analyses, one equation was performed for each OCI-R subscore that was included in the model as an independent variable, along with the same covariates as described before. Potential sex by OCI-R subscores interactions were also tested.

As only two women were receiving oral contraceptive pills, we did not control for this treatment in multivariate analyses. However, we repeated the main analyses after excluding these two participants to be sure that the results did not change.

Sample size calculation was performed with G power 3.1.9.2. (Franz Faul, Universität Kiel, Germany). With an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20 (statistical power of 80%), considering an effect size (f^2) of 0.1 (small to medium), the required sample size was determined to be 172 for testing the main hypothesis with multiple linear regression analyses that included 10 predictors.

Results

Characteristics of the sample

Demographic and clinical characteristics of the sample are shown in Table 1. Significant sex differences were found in BMI, as men had higher BMI than women. No significant sex differences were found regarding age, OCI-R total score and the OCI-R subscales and the different psychometric tests evaluated. There were no sex differences in cortisol concentrations at the different sampling points or the three derived HPA axis measures (Table 2).

Table 1 Clinical characteristics from the sample

	Men (N = 80)	Women (N = 103)	<i>p</i>
Age (years)	41.4 (18.4)	41.3 (17.6)	0.969
Education (years)	12.8 (3.7)	13.5 (3.8)	0.207
BMI (kg/m ²)	26.0 (4.6)	24.0 (4.7)	0.006
Smokers, <i>n</i> (%)	19 (23.8)	16 (15.5)	0.161
Tobacco consumption (cig/d), all participants	3.3 (8.1)	1.4 (4.2)	0.058
Tobacco consumption (cig/d), only smokers	14.2 (11.4)	9.3 (6.6)	0.144
OCI-R			
OCI-R total score	9.8 (8.8)	9.7 (8.9)	0.895
OCI-R hoarding score	2.4 (2.2)	2.7 (2.6)	0.823
OCI-R checking score	1.6 (1.8)	1.4 (2.1)	0.103
OCI-R ordering score	3.0 (2.5)	3.0 (2.1)	0.547
OCI-R neutralizing score	0.7 (1.5)	0.6 (1.2)	0.616
OCI-R washing score	0.6 (1.4)	0.7 (1.3)	0.254
OCI-R obsessing score	1.5 (2.2)	1.4 (1.9)	0.972
OCI-R ≥ 21 , <i>n</i> (%)	10 (12.5)	12 (11.7)	0.861
STAI			
STAI-Trait Anxiety subscore	13.0 (8.0)	14.9 (8.7)	0.131
STAI-State Anxiety subscore	11.7 (7.9)	10.9 (6.7)	0.462
Perceived stress scale	17.0 (7.2)	17.7 (7.5)	0.523
Holmes-Rahe Social Readjustment Scale			
Number of stressful life events	2.8 (2.6)	3.0 (2.6)	0.572
Stress Score	82.3 (8.8)	90.1 (80.3)	0.356

Abbreviations: *BMI* body mass index, *cig/d* cigarettes per day, *OCI-R* Obsessive-Compulsive Inventory—Revised, *STAI* State-Trait Anxiety Inventory. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation (SD).

Table 2 HPA axis measures by sex

	Men <i>N</i> = 80	Women <i>N</i> = 103	<i>p</i>
Awakening cortisol (T1), nmol/L	16.0 (11.7)	17.2 (9.0)	0.256
30-min post-awakening cortisol (T2), nmol/L	25.0 (12.6)	24.6 (14.1)	0.499
60-min post-awakening cortisol (T3), nmol/L	19.9 (12.5)	21.3 (12.6)	0.559
10 a.m. cortisol (T4), nmol/L	13.4 (12.2)	12.1 (8.3)	0.780
11 p.m. cortisol (T5), nmol/L	3.7 (5.6)	3.1 (2.3)	0.965
10 a.m. post-dexamethasone cortisol (T6), nmol/L	7.7 (5.6)	3.1 (2.3)	0.229
CAR [†]	35.8 (59.8)	26.0 (61.6)	0.295
Diurnal cortisol slope [‡]	− 0.95 (0.69)	− 1.08 (0.71)	0.393
DSTR [§]	4.7 (7.1)	10.3 (20.4)	0.086

Abbreviations: *CAR* cortisol awakening response, *DSTR* dexamethasone suppression test ratio

All variables presented in mean (SD). For cortisol concentrations (T1–T6), diurnal cortisol slope and DSTR, raw data are shown. *P* values for these HPA axis measures are generated with transformed cortisol values (in the transformation of the DSTR, we calculated the ratio with untransformed cortisol values and performed the power transformation after calculating the ratio)

[†]CAR was calculated with transformed cortisol values

[‡]Diurnal cortisol slope was calculated using 10 a.m. and 11 p.m. samples

[§]DSTR = 10 a.m. cortisol/10 a.m. post-dexamethasone cortisol

Correlation analyses

We explored the relationship of cortisol measurements with the OCI-R and the psychometric tests. Taking all data together, the CAR correlated significantly with stressful life events ($r = 0.17$, $p = 0.021$), but not with perceived stress or trait/state anxiety. When stratifying by sex (Table 3), CAR correlated with the number of stressful life

events ($r = 0.30$; $p = 0.010$) and Holmes-Rahe stress score ($r = 0.29$, $p = 0.021$) only in males.

No correlation was found between OC symptoms and HPA axis measures in the whole sample, but, stratifying by sex, a blunted CAR was associated with ordering symptoms ($r = -0.22$, $p = 0.032$) in women, whereas a more flattened diurnal cortisol slope was associated with

Table 3 Sex-stratified correlation analyses exploring the association between psychometric scales and hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures

Men (N = 80)								
	Number of SLEs	HRSRS stress score	PSS total score	STAI-state anxiety	STAI-trait anxiety	CAR	Diurnal cortisol slope	DSTR
Number of SLEs	1	0.835**	0.163	0.109	0.080	0.300**	0.210	-0.133
HRSRS stress score	0.835**	1	0.073	-0.001	-0.059	0.290*	0.225	-0.147
PSS total score	0.163	0.073	1	0.595**	0.603**	0.133	0.202	-0.145
STAI-state anxiety	0.109	-0.001	0.595**	1	0.624**	-0.091	0.012	-0.066
STAI-trait anxiety	0.080	-0.059	0.603**	0.624**	1	0.129	0.219	0.164
CAR	0.300**	0.290*	0.133	-0.091	0.129	1	0.332**	-0.064
Diurnal cortisol slope	0.210	0.225	0.202	0.012	0.219	0.332**	1	0.043
DSTR	-0.133	-0.147	-0.145	-0.066	0.164	-0.064	0.043	1
OCI-R total score	0.180	-0.031	0.238*	0.235*	0.445**	0.110	0.185	0.019
OCI-R washing	0.242*	-0.012	0.298**	0.310**	0.406**	0.207	0.241*	-0.063
OCI-R checking	0.073	-0.140	0.352**	0.329**	0.464**	0.118	0.004	0.037
OCI-R ordering	0.162	-0.022	0.153	0.194	0.352**	0.062	0.135	0.056
OCI-R obsessing	0.070	-0.023	0.235*	0.246*	0.402**	0.171	0.163	-0.046
OCI-R hoarding	0.146	0.035	0.060	0.015	0.164	0.151	0.255*	-0.186
OCI-R neutralizing	0.292**	0.045	0.207	0.232*	0.381**	0.105	0.149	-0.039
Women (N = 103)								
	Number of SLEs	HRSRS stress score	PSS total score	STAI-state anxiety	STAI-trait anxiety	CAR	Diurnal cortisol slope	DSTR
Number of SLEs	1	0.832**	0.120	-0.184	-0.003	0.091	0.045	-0.078
HRSRS stress score	0.832**	1	0.248*	0.016	0.254*	0.092	0.080	-0.013
PSS total score	0.120	0.248*	1	0.495**	0.630**	-0.067	0.051	0.074
STAI-state anxiety	-0.184	0.016	0.495**	1	0.611**	0.013	-0.058	0.088
STAI-trait anxiety	-0.003	0.254*	0.630**	0.611**	1	-0.147	-0.017	0.130
CAR	0.091	0.092	-0.067	0.013	-0.147	1	0.381**	0.148
Diurnal cortisol slope	0.045	0.080	0.051	-0.058	-0.017	0.381**	1	0.151
DSTR	-0.078	-0.013	0.074	0.088	0.130	0.148	0.151	1
OCI-R total score	0.128	0.270*	0.354**	0.131	0.470**	-0.176	-0.013	-0.036
OCI-R washing	0.066	0.085	0.100	0.019	0.224*	0.019	0.043	0.057
OCI-R checking	0.042	0.163	0.239*	-0.069	0.323**	-0.120	-0.031	0.046
OCI-R ordering	0.087	0.277**	0.311**	0.185	0.352**	-0.220*	-0.046	-0.127
OCI-R obsessing	-0.085	0.005	0.455**	0.224*	0.561**	-0.196	0.110	0.095
OCI-R hoarding	0.232*	0.298**	0.168	-0.014	0.232*	0.001	0.021	-0.032
OCI-R neutralizing	0.065	0.238*	0.406**	0.145	0.459**	-0.138	0.007	-0.019

Pearson's correlation coefficients are shown. Significant results are marked with an asterisk (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

Abbreviations: SLEs stressful life events, HRSRS Holmes-Rahe Social Readjustment Scale, STAI State-Trait Anxiety Inventory, CAR cortisol awakening response, DSTR dexamethasone suppression test ratio, OCI-R Obsessive-Compulsive Inventory—Revised.

hoarding ($r = 0.26$; $p = 0.024$) and washing ($r = 0.24$; $p = 0.033$) symptoms in men.

Multiple linear regression analyses

Results from the three different multiple regression analysis considering OC symptoms (OCI-R total score) as the main independent variable and HPA axis measurements as dependent variables, are shown in Table 4. We found a female sex by OC symptoms significant interaction (standardized beta = - 0.322; $p=0.023$), indicating that the relationship between OC symptoms and the CAR differs between men and women. This interaction has been depicted in Fig. 1, as there is a positive association between OC symptoms and the CAR in men, whereas a negative association is found in women. No associations were found between OCI-R scores and other HPA axis measures (diurnal cortisol slope, DSTR). Trait anxiety was associated with an increased DSTR (Table 3).

When repeating the multiple linear regression analyses for each OCI-R subscore, a female sex by OC symptoms from the obsessing dimension was found in the analyses exploring the effect on the CAR (standardized beta = - 0.252, $p = 0.032$), which means that women with more obsessions show a more blunted CAR response. In the analyses regarding the diurnal cortisol slope, OC symptoms from the ordering dimension were associated with a more flattened diurnal cortisol slope (standardized beta = 0.365, $p = 0.006$), and a significant female sex by OC ordering symptoms significant interaction was also found (standardized beta = - 0.370, $p = 0.019$). These results indicate that men with ordering symptoms show a more blunted diurnal cortisol slope whereas women show a more negative slope. There were no significant associations between OCI-R dimensions nor female sex by OCI-R dimensions interactions in those equations for the DSTR.

When repeating the analyses excluding the two women taking oral contraceptive pills, the results did not change.

Discussion

Our study suggests that obsessive-compulsive symptoms in healthy individuals are associated with subtle abnormalities in HPA axis measures and this association is moderated by sex. A blunted CAR was associated with the severity of both overall OC symptoms and obsessing symptoms in women. A more flattened diurnal cortisol slope was associated with ordering symptoms in men. All these findings were adjusted for stressful life events and trait and state anxiety, suggesting an independent effect of OC symptoms on HPA axis activity.

There is little information in the scientific literature regarding the relationship among OC symptoms and HPA axis status. In fact, to our knowledge there is only one study that has explored the differences in CAR or diurnal cortisol slope in patients with OCD [6]. In that study from our group, we did not find significant differences between OCD patients and healthy individuals in CAR although OCD patients with comorbid major depression had a more flattened cortisol diurnal slope. Few studies have explored the HPA axis sensitivity of the negative feedback with the classical DST test (administration of 1 mg of dexamethasone and assessing cortisol suppression in plasma), suggesting that OCD patients show less suppression to dexamethasone than healthy controls [40], particularly if they have comorbid major depression [41, 42]. However, in recent studies from our group using a very low dose of dexamethasone and assessing the DSTR in saliva, no differences were found between OCD and healthy controls nor between OCD patients with or without comorbid depression [6]. In that study a positive association between trait anxiety and DSTR was found, which is in accordance with our

Table 4 Results of the multiple linear regression analyses exploring the relationship between obsessive-compulsive symptoms and HPA axis measures

	CAR		Diurnal cortisol slope		DSTR	
	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>	Beta	<i>p</i>
Female gender	0.115	0.306	- 0.085	0.302	0.070	0.388
Age	- 0.316	0.001	- 0.040	0.698	0.146	0.149
BMI	0.029	0.756	- 0.074	0.445	- 0.090	0.346
Smoking (cig/day)	0.054	0.489	0.028	0.726	- 0.020	0.801
OCI-R total score	0.225	0.062	0.060	0.507	- 0.123	0.167
HRSRS stress score	0.023	0.777	0.082	0.348	- 0.027	0.752
STAI-Trait Anxiety	0.037	0.742	0.134	0.251	0.264	0.022
STAI-State Anxiety	- 0.071	0.469	- 0.147	0.151	- 0.120	0.234
Female gender × OCI-R interaction	- 0.322	0.023				

Abbreviations: CAR cortisol awakening response, DSTR dexamethasone suppression test ratio, BMI body mass index, OCI-R Obsessive-Compulsive Inventory—Revised, HRSRS Holmes-Rahe Social Readjustment Scale, STAI State-Trait Anxiety Inventory

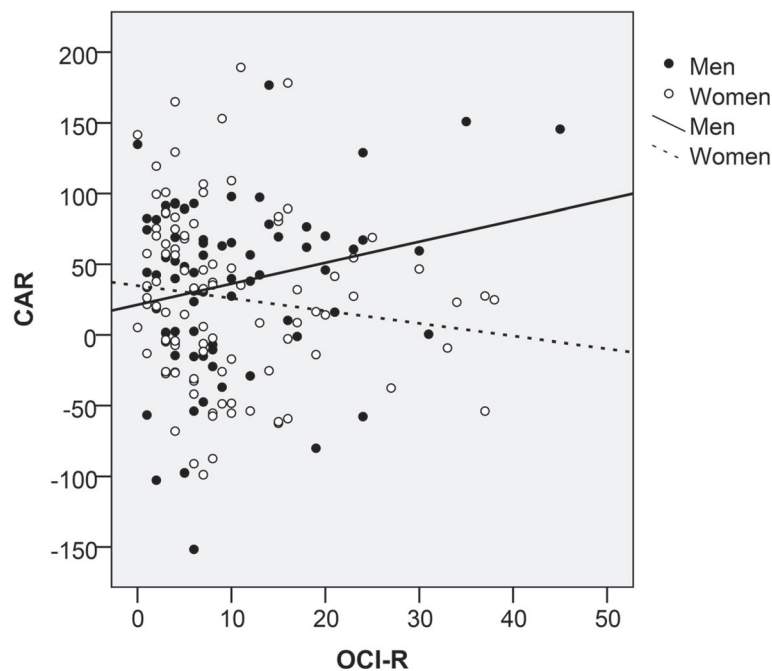


Fig. 1 Scatterplot of the relationship between obsessive-compulsive symptoms and the cortisol awakening response by sex

results in the current study, suggesting that trait anxiety is more relevant for the DST than OC symptoms.

Although no previous studies have explored whether there are sex differences in the relationship between OC symptoms and HPA axis measures in healthy individuals, some studies have explored whether there are sex differences in the association between neuroticism and HPA axis indices. In a previous study that included undergraduated students and that assessed neuroticism with the NEO five-factor inventory, salivary cortisol at midday (between 10:30 a.m. and 2:30 p.m.) were positively associated with neuroticism in men and negatively in women [43]. In another study that included university students that were also assessed with the NEO 5-factor inventory, men had more flattened diurnal cortisol slopes but not differences in the CAR [44]. These two studies are in line with our results that suggest more flattened cortisol slopes in healthy individuals with more ordering OC symptoms. However, it is difficult to compare our results with the scientific literature because particular studies focused on OC symptoms are lacking. Clearly, further studies are needed to replicate our findings. The distinct associations between particular OC symptom dimensions and HPA axis measures might be explained by differences in the brain correlates of these symptom dimensions. As discussed in a recent review [45], several OCD studies have found that increased severity of aggressive/checking obsessions to be related to smaller gray matter volume in the temporal lobes, extending into the amygdala and insula, as well as the left

orbitofrontal cortex (OFC), putamen, and right cerebellum volume. In contrast, findings related to the ordering/symmetry dimension are less clear, and have included both bigger and smaller volume of OFC, as well as bigger volume of other frontal regions such as the dorsal anterior cingulate cortex and medial frontal cortex [45]. Other studies have reported reduced hippocampal volumes in OCD patients with more severe ordering and checking symptoms [46]. The hippocampus, which exerts negative feedback on the HPA axis via glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, shows sex differences in response to stressors, with less remodeling of hippocampal CA3 dendrites in females after chronic stress [47]. The hippocampus is also thought to play a role in the cortisol awakening response, as subjects with hippocampal damage show a blunted CAR [48]. Thus, it is plausible that some findings regarding sex differences on the association between OC symptoms and HPA axis measures (e.g., blunted CAR and more prominent obsessing symptoms in women) could be explained by sex differences in neurobiological substrates or brain regions that are involved both in HPA axis regulation and the clinical expression of OC symptoms. In line with this hypothesis, in the MRI study by Ressler et al. [46] which assessed the relationship between OC symptom dimensions and hippocampal volumes, greater volume reductions in the hippocampus were observed in a subset of OCD patients that reported greater obsessing and checking symptoms. Interestingly, in this study, there was a significant main effect of sex on global hippocampal

volume, which suggests that sex is a moderating variable in the relationship between OC symptoms and hippocampal volumes. If this is the case, it is plausible that there might also exist sex differences in the relationship between the CAR and obsessing symptoms, because of the important role of the hippocampus on both the regulation of the negative feedback of the HPA axis and the CAR.

Some methodological decisions and limitations of our study need to be discussed. We aimed to study the relationship between OC symptoms and HPA axis measures in a non-clinical sample. This decision limits the generalizability of the findings to individuals with OCD. However, it allows to test the association between less severe OC symptoms and subtle HPA axis abnormalities that are not influenced by the severity of a clinical diagnosis, comorbid conditions (e.g., major depression), or treatments. This “less biased” approach might help to better explore whether a dysregulation of the HPA axis is contributing to OC symptoms. We did only assess the CAR over one day. As dexamethasone was administered at 11:00 p.m., we dismissed the possibility of collecting further CAR sampling the next day. Although participants were instructed to collect the saliva samples at home at the specific times, the timing of the sampling was not verified with objective methods (e.g., electronic monitoring systems). Inaccurate sample timing can bias CAR estimates [13]. Therefore, it is possible that differences in the accuracy of sampling times might be driven by obsessive-compulsive symptoms (e.g., more accurate sampling timing in people with more obsessive-compulsive symptoms). As already explained in previous studies from our group [6, 49], we used a very low dose of dexamethasone (0.25 mg) because salivary cortisol presents more profound suppression than does plasma cortisol and because we aimed to explore the DSTR as a continuous measure (ratio), and the use of higher dexamethasone doses would not have allowed us to detect subtle alterations in HPA axis regulation. The cross-sectional design of our study prevents us from inferring causality in the association between OC symptoms and HPA axis measures. Some exploratory analyses were not corrected for multiple testing (e.g., associations between distinct OC symptom dimensions and different HPA axis measures) [50]. However, it is important to underscore that these results on OC symptom dimensions are exploratory and that they need to be confirmed in further confirmatory studies.

Perspectives and significance

Although we did not find sex differences in OC symptoms, state/trait anxiety or HPA axis measures in healthy individuals, we found a different association between

HPA axis activity and OC symptoms in women and men. In summary, our study suggests that sex is a moderator of the relationship between OC symptoms and HPA axis functionality, as women with more obsessions showed a more blunted CAR response. Future studies need to replicate our findings in clinical populations including OCD patients in order to know whether these sex differences are also present in a more severe phenotype. Our study suggests that distinct OC symptom dimensions might show different associations with HPA axis measures, and points out to the possibility that these differences could be secondary to potential alterations in neural substrates that are involved in the regulation of the HPA axis and the clinical expression of OC symptoms. Although this is a speculative issue, future research is needed to shed light on this issue. In addition, psychoneuroendocrinological studies exploring the association between OC or anxiety symptoms with HPA axis activity need to control for potential sex differences.

Acknowledgements

The authors are very grateful to all of the study participants, as well as to the staff from Bellvitge University Hospital and Institut Pere Mata, who helped to collect the sample used in this study. We would also like to thank the staff of Biopsychology at the Department of Psychology of the Technische Universität Dresden for analyzing salivary cortisol samples and the technicians from the Biobanc IISPV of Reus and the Biobank HUB-ICO-IDIBELL.

Authors' contributions

JL, VS, and JMM designed the study. NSP, AC, AGZ, MU, JMC, and PA participated in the recruitment of participants. EV was responsible for the processing of biological samples. JL, VS, and RN analyzed the data. CSM reviewed the scientific literature and wrote the first draft of the manuscript. All authors participated in the discussion of the results and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported in part by grants from the Carlos III Health Institute through the Ministry of Science, Innovation and Universities (PI10/01753, PI10/01607, PI15/01386 and PI15/00662), the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to build Europe”, the Fundació La Marató de TV3 (092230/092231), CIBERSAM, and the Catalan Agency for the Management of University and Research Grants (AGAUR 2017 SGR 1247 and 2017 SGR 632). Javier Labad received an Intensification of the Research Activity Grant (SLT006/17/00012) by the Health Department of the Generalitat de Catalunya during 2018 and 2019. Samples from patients included in this study were processed and preserved by the Biobanc IISPV and the Biobank HUB-ICO-IDIBELL, integrated in the Spanish National Biobanks Network (PT17/0015/0024) and Xarxa Banc de Tumors. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

Additional data regarding the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The research protocol was approved by the Ethics Committees of Bellvitge University Hospital and Hospital Universitari Sant Joan, and all participants provided written informed consent after have received a full explanation of the study.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain. ³Department of Clinical Sciences, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Hospital Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain. ⁵Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain. ⁶Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain.

Received: 25 July 2019 Accepted: 21 November 2019

Published online: 02 December 2019

References

1. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group. 2010;15:53–63.
2. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress. Anxiety*. 2010;27:507–27.
3. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013;17:170–8.
4. Fineberg NA, Apergis-Schoute AM, Vaghi MM, Banca P, Gillan CM, Voon V, et al. Mapping compulsivity in the DSM-5 obsessive compulsive and related disorders: cognitive domains, neural circuitry, and treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2018;21:42–58.
5. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biol Psychol*. 2005;69:113–32.
6. Labad J, Soria V, Salvat-Pujol N, Segalàs C, Real E, Urretavizcaya M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:20–8.
7. Real E, Labad J, Alonso P, Segalàs C, Jiménez-Murcia S, Bueno B, et al. Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. *Depress Anxiety*. 28:367–76.
8. Faravelli C, Lo SC, Lelli L, Pietrini F, Lazzaretti L, Godini L, et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des*. 2011;18:5663–74.
9. Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorders and normal comparison subjects. *Biol Psychiatry*. 1996;39:703–37.
10. Kluge M, Schüssler P, Künzel HE, Dresler M, Yassouridis A, Steiger A. Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41:928–33.
11. Gustafsson PEAE, Ivarsson T, Nelson N. Diurnal cortisol levels and cortisol response in youths with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2008;57:14–21.
12. Morgado P, Freitas D, Bessa JM, Sousa N, Cerqueira JJ. Perceived stress in obsessive-compulsive disorder is related with obsessive but not compulsive symptoms. *Front Psychiatry*. 2013;4:21.
13. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, et al. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016;63: 414–32.
14. Kanehisa M, Kawashima C, Nakanishi M, Okamoto K, Oshita H, Masuda K, et al. Gender differences in automatic thoughts and cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J Affect Disord*. 2017;217:1–7.
15. Panagiotakopoulos L, Neigh GN. Development of the HPA axis: where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol*. 2014;35: 285–302.
16. Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry*. 2002;52: 318–27.
17. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;69:113–32.
18. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalàs C, Jimenez S, Jaurieta N, et al. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety*. 2008;838:832–8.
19. Fullana MA, Vilagut G, Rojas-Farreras S, Mataix-Cols D, de Graaf R, Demyttenaere K, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries. *J Affect Disord*. 2010;124:291–9.
20. Torresan RC, Ramos-Cerqueira ATA, Shavitt RG, do Rosário MC, de Mathis MA, Miguel EC, et al. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2013;209:186–95.
21. Zhang X, Liu J, Cui J, Liu C. Study of symptom dimensions and clinical characteristics in Chinese patients with OCD. *J Affect Disord*. 2013;151:868–74.
22. Cherian AV, Narayanaswamy JC, Viswanath B, Guru N, George CM, Bada Math S, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: findings from a large Indian sample. *Asian J Psychiatry*. 2014;9:17–21.
23. Raines AM, Oglesby ME, Allan NP, Mathes BM, Sutton CA, Schmidt NB. Examining the role of sex differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Psychiatry Res*. Elsevier Ireland Ltd. 2018;259:265–9.
24. Lobo A, Perez-Echeverria MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med*. 1986;16:135–40.
25. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess*. 2002;14:485–96.
26. Huppert JD, Walther MR, Hajcak G, Yadin E, Foa EB, Simpson HB, et al. The OCI-R: validation of the subscales in a clinical sample. *J Anxiety Disord*. 2007;21:394–406.
27. Hajcak G, Huppert JD, Simons RF, Foa EB. Psychometric properties of the OCI-R in a college sample. 2004;42:115–123.
28. Fullana MA, Tortella-feliu M, Mataix-cols D. Psychometric properties of the Spanish version of the Obsessive – Compulsive Inventory — Revised in a non-clinical sample. 2005;19:893–903.
29. Spielberger C. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Consult Psychol Press. 1983:4–26.
30. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967;11:213–8.
31. De La Revilla L, De Los Rios Álvarez AM, Luna Del Castillo JDD. Factores que intervienen en la producción de los problemas psicosociales. *Aten Primaria*. 2007;39:305–11.
32. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385–96.
33. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997;61:2539–49.
34. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:916–31.
35. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25–41.
36. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35:97–103.
37. Miller R, Plessow F. Transformation techniques for cross-sectional and longitudinal endocrine data: application to salivary cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:941–6.
38. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arna A, Segalàs C, Real E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: the role of remission status. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 76:38–48.
39. Champaneri S, Xu X, Carnethon MR, Alain G, Seeman T, Desantis AS, et al. Diurnal salivary cortisol is associated with body mass index and

- waist circumference: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Obesity*. 2013;21:1–17.
40. Catapano F, Monteleone P, Maj M, Kemali D. Dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder and in healthy controls. *Neuropsychobiology*. 1990.
 41. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Martínez-Osaba MJ, Ribera F, Bulbena A. Dexamethasone suppression test and primary obsessional compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 1988.
 42. Kuloğlu M, Atmaca M, Önal S, Geçici Ö, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2007.
 43. DeSoto MC, Salinas M. Neuroticism and cortisol: the importance of checking for sex differences. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;23:53–6.
 44. Garcia-Banda G, Chellev K, Fornes J, Perez G, Servera M, Evans P. Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect. *Int J Psychophysiol*. 2014;91:132–8.
 45. Thorsen AL, Kvale G, Hansen B, van den Heuvel OA. Symptom dimensions in Obsessive-Compulsive Disorder as predictors of neurobiology and treatment response. *Curr. Treat. Options Psychiatry*. 2018;5:182–94.
 46. Reess TJ, Rus OG, Gürsel DA, Schmitz-Koep B, Wagner G, Berberich G, et al. Association between hippocampus volume and symptom profiles in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage Clin*. 2018;17:474–80.
 47. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:3–23.
 48. Buchanan TW, Kern S, Allen JS, Tranel D, Kirschbaum C. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry*. 2004;56: 651–6.
 49. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arnau A, Segalàs C, Real E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: the role of remission status. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 76:38–48.
 50. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing - when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001;54:343–9.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4.2. Artículo original 2

Sex differences in the association between obsessive-compulsive symptom dimensions and diurnal cortisol patterns.

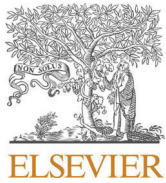
Antecedentes: Estudios previos en poblaciones no clínicas sugieren que los síntomas OC están asociados con medidas de la actividad del eje HPA y que existen diferencias de sexo en estas asociaciones.

Métodos: Nuestro objetivo fue replicar estos hallazgos en una muestra compuesta por 57 pacientes con TOC y 98 sujetos sanos. Las dimensiones sintomáticas del TOC se valoraron con la DY-BOCS. También se evaluaron los síntomas depresivos y la ansiedad rasgo y estado. Se analizaron las siguientes medidas del eje HPA en muestras de saliva: la pendiente diurna de cortisol (calculada utilizando dos fórmulas: [1] del despertar a las 11 p.m. [pendiente diurna de cortisol AWE] y [2] considerando puntos de tiempo fijos [pendiente diurna de cortisol FTP] desde las 10 a.m. hasta las 11 p.m.) y la ratio de supresión de cortisol con el test de supresión de la dexametasona (DSTR) tras la administración una dosis de 0,25 mg de dexametasona. Se llevaron a cabo análisis de regresión lineal múltiple para explorar la contribución de las dimensiones sintomáticas del TOC en cada medida del eje HPA, ajustando por edad, sexo, IMC, tabaquismo, ansiedad rasgo y síntomas depresivos.

Resultados: Se observó una asociación sexo-específica entre los síntomas presentes en el momento de la evaluación para el estudio de orden/simetría y la pendiente diurna de cortisol AWE (asociación positiva [pendiente aplanada] en hombres, asociación inversa [pendiente pronunciada] en mujeres. Se hallaron dos interacciones similares entre el sexo y las dimensiones del TOC para los síntomas agresivos y de orden/simetría a lo largo de la vida y ambas

pendientes de cortisol diurno (FTP, AWE). Los síntomas de acumulación, tanto en el momento del estudio como a lo largo de la vida, se asociaron a una pendiente diurna de cortisol FTP más aplanada en mujeres. El DSTTR no se asoció con los síntomas TOC. La interferencia en la funcionalidad a lo largo de la vida se asoció con una pendiente diurna de cortisol AWE más aplanada.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que existen diferencias de sexo en la asociación entre los subtipos de TOC y medidas específicas del eje HPA.



Short communication

Sex differences in the association between obsessive-compulsive symptom dimensions and diurnal cortisol patterns

Javier Labad^{a,b,c}, Cristian Sebastian Melia^{d,e}, Cinto Segalàs^{c,d,e}, Pino Alonso^{c,d,e},
Neus Salvat-Pujol^{c,d,e,f}, Eva Real^{c,d}, Álex Ferrer^{d,e,f}, Susana Jiménez-Murcia^{d,e,g},
Carles Soriano-Mas^{c,d,h}, Virginia Soria^{c,d,e,**}, José Manuel Menchón^{c,d,e,*}

^a Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain

^b Institut d'Investigació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Spain

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^d Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Neurosciences Group—Psychiatry and Mental Health, Barcelona, Spain

^e Department of Clinical Sciences, Universitat de Barcelona, Spain

^f Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Sabadell, Spain

^g Cíber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^h Department of Psychobiology and Methodology of Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Cortisol
Obsessive-compulsive disorder
Sex differences
Diurnal cortisol slope
Dexamethasone

ABSTRACT

Previous studies in non-clinical populations suggest that obsessive-compulsive symptoms are associated with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis measures and that there are sex differences in these associations. We aimed to replicate these findings in a sample of 57 patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and 98 healthy subjects. Current and lifetime OCD symptom dimensions were assessed with the Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (DY-BOCS). Depressive symptoms and state and trait anxiety were also assessed. The following HPA axis measures were analysed in saliva: the diurnal cortisol slope (calculated using two formulas: [1] awakening to 11 p.m. [AWE diurnal slope] and [2] considering fixed time points [FTP diurnal slope] from 10 a.m. to 11 p.m.) and the dexamethasone suppression test ratio (DSTR) after 0.25 mg of dexamethasone. Multiple linear regression analyses were conducted to explore the contribution of OCD symptom dimensions to each HPA axis measure while adjusting for age, sex, BMI, smoking, trait anxiety and depressive symptoms. A sex-specific association between current ordering/symmetry symptoms and AWE diurnal cortisol slope (positive association [flattened slope] in men, inverse association [steeper slope] in women) was found. Two similar sex by OCD dimensions interactions were found for lifetime aggressive and ordering/symmetry symptoms and both (FTP, AWE) diurnal cortisol slopes. Current and lifetime hoarding symptoms were associated to a more flattened FTP diurnal cortisol slope in women. The DSTR was not associated with OCD symptoms. The lifetime interference in functionality was associated with a more flattened AWE diurnal cortisol slope. In conclusion, our study suggests that there are sex differences in the association between OCD subtypes and specific HPA axis measures.

1. Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) shows clinical heterogeneity, as patients with OCD may have obsessions and compulsions from different symptom dimensions (Van Den Heuvel et al., 2009). Previous studies suggest that there are sex differences in OCD symptoms, with women reporting more cleaning obsessions and washing compulsions,

whereas men report more sexual and religious obsessions (Labad et al., 2008). Neuroimaging studies suggest that the clinical expression of OCD symptoms might be explained by distinct neural systems involved in the major symptom dimensions of OCD (Reess et al., 2018; Van Den Heuvel et al., 2009). However, other neurobiological mechanisms, such as stress-related hormones, could also contribute to the clinical expression of OCD symptom dimensions.

* Corresponding author. Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, IDIBELL. Feixa Llarga, s/n. 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

** Corresponding author. Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, IDIBELL. Feixa Llarga, s/n. 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: vsoria@bellvitgehospital.cat (V. Soria), jmenchon@bellvitgehospital.cat (J.M. Menchón).

A recent meta-analysis suggested that OCD is associated with the hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Souza-Lima et al., 2019). OCD patients with comorbid major depression also show a more flattened diurnal cortisol slope than those without major depression (Labad et al., 2018). Information regarding the role of HPA axis activity on OCD symptom dimensions in people with OCD is scarce. Classic studies exploring the negative feedback of the HPA axis in OCD with the dexamethasone suppression test (DST) indicate that the lack of suppression depends upon comorbidity with major depression (Vallejo et al., 1988). More recent studies (Labad et al., 2018) suggest that trait anxiety plays an important role in the relationship between DST and OCD/MDD comorbidity. Trait anxiety was associated with a reduced cortisol suppression after dexamethasone administration in OCD patients without MDD but with a greater cortisol suppression in MDD patients and OCD patients with comorbid MDD. In a previous study from our group conducted in a non-clinical population of healthy individuals, sex-specific associations between subtypes of obsessive-compulsive symptoms and HPA axis measures were found: a blunted cortisol awakening response (CAR) was associated with obsessing symptoms in women, whereas a more flattened diurnal cortisol slope was associated with ordering symptoms in men (Melia et al., 2019). In this study, the DST was not associated with specific obsessive-compulsive symptoms.

Animal and human studies suggest that there are sex differences in HPA axis activity, with a greater secretion of glucocorticoid hormones and lowered glucocorticoid-mediated negative feedback regulation (reduced DST) in females when compared to males (Goel et al., 2014). It has been suggested that sex steroids contribute to these differences, as oestrogen reduces, while testosterone enhances the efficacy of glucocorticoid-mediated suppression of the HPA axis, which may partially explain the sex difference in stress recovery (for a review, see (Goel et al., 2014)). The serotonergic system, which is involved in the pathogenesis of OCD (Zohar et al., 2000), might also contribute to some of the sex differences in the HPA axis activity. For instance, animal studies suggest that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and 5-HT_{1A} agonists produce greater adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in female rats (Goel et al., 2014). It is also important to underscore that some regions that are critical for the regulation of the HPA axis might be involved in the clinical expression of OCD symptoms dimensions. For instance, the hippocampus and prefrontal cortex express glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in high abundance and participate in the feedback regulation of the HPA axis (Herman et al., 2016). The hippocampus is also thought to be involved in the CAR because people with hippocampal damage show a blunted CAR (Buchanan et al., 2004). Other studies also suggest that there are interactive effects of the s allele variant of the serotonin transporter gene (5-HTT) and waking cortisol levels on reduced hippocampal volume (O'Hara et al., 2007). Interestingly, OCD patients with greater severity of ordering and checking symptoms show lower hippocampal volumes (Reess et al., 2018).

Therefore, we aimed to replicate our previous study in a clinical sample of patients with OCD to explore whether OCD symptom dimensions are associated with HPA axis measures. We hypothesized that distinct dimensions of OCD would be associated with specific HPA axis abnormalities with sex-specific associations (e.g., an association between a more flattened diurnal cortisol slope in men with more symptoms from the ordering/symmetry dimension).

2. Methods

2.1. Sample

Fifty-seven patients (40.3% women, 42.9 ± 11.4 years) with a DSM-IV OCD diagnosis attending the OCD Unit of the Psychiatry Department at Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain) were consecutively recruited. An age- and sex-matched control group of 98 healthy subjects (HS) (51.0% women, 43.9 ± 14.1 years)

from the same geographic area was included. All OCD patients and HS participated in a previous study exploring different hypotheses (Labad et al., 2018). The original project included patients with OCD, major depressive disorder (MDD) and HS. Its main aim was to study whether HPA axis activity is involved in the clinical phenotype of OCD and MDD and the comorbidity OCD/MDD. In the original investigation, no previous hypotheses regarding OCD symptom dimensions were formulated. The current study addresses these new hypotheses. The inclusion and exclusion criteria of the original study have been described elsewhere (Labad et al., 2018). In brief, all OCD patients were adults of European origin (because a genetic study was also conducted) and were attending a referral OCD unit. Exclusion criteria were: <18 years, non-Caucasian ethnicity, a diagnosis of other psychiatric disorders including substance abuse or dependence (except nicotine), intellectual disability, neurological disorders, severe medical conditions, pregnancy or puerperium, having received electroconvulsive therapy in the previous year, or corticosteroid treatment in the previous three months. None of the female participants was receiving hormonal contraceptive treatment. Fifty five out of 57 (96.5%) OCD patients received antidepressant treatment: 43 (75.4%) SSRIs, 21 (36.8%) tricyclic antidepressants, 6 (10.5%) dual-action antidepressants, 4 (7.0%) other antidepressants. Twenty-eight (49.1%) patients were receiving benzodiazepines, and 16 (28.1%) were taking antipsychotic drugs.

The study was approved by the Ethics Committee of Bellvitge University Hospital. All participants provided written informed consent after receiving a full explanation of the study.

2.2. Clinical assessment

The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) was administered to all patients by an experienced psychiatrist. All patients met the DSM-IV-TR criteria for OCD. Twenty-two patients (38.6%) also met the criteria for major depression. HS had a Goldberg General Health Questionnaire (GHQ-28) (Lobo et al., 1986) score less than 7 and reported no past or current history of psychiatric disorders (assessed in a semi-structured interview by an experienced psychiatrist).

Sociodemographic and clinical variables were assessed by semi-structured interviews. The 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1983) were administered to assess depressive and anxiety symptoms.

The Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (DY-BOCS) (Rosario-Campos et al., 2006) was used to assess the current (previous week) and lifetime (worst ever) presence of OCD symptoms from six different symptom dimensions in OCD patients: (1) aggression (or harm-related) obsessions and related compulsions, (2) sexual/religious obsessions and related compulsions, (3) symmetry obsessions and compulsions to count or order/arrange, (4) contamination obsessions and cleaning compulsions, (5) hoarding obsessions and compulsions and (6) miscellaneous obsessions and compulsions (e.g., somatic concerns and superstitions). Severity for each dimension was reviewed by an experienced psychiatrist who measured it on three ordinal scales with six anchor points dealing with symptom frequency (0–5), distress generated (0–5) and functioning interference (0–5) during the current (previous week) or lifetime (worst ever) assessed periods.

The overall level of current or lifetime impairment (DY-BOCS impairment scale) was also measured, ranging from 'none' (0 points) to 'severe' (15 points).

The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989) was administered to assess the severity of overall obsessive-compulsive symptoms in OCD patients.

Weight and height were measured in all participants to calculate body mass index using the formula weight (kg)/height (m²).

2.3. Hormonal measures

Saliva was collected at home using Salivette® (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany) containers, as explained before (Labad et al., 2018). Saliva samples were obtained at awakening, 30 and 60 min after awakening, at 10 a.m., and at 11 p.m. on the same day. Participants were told to take a very low dose of dexamethasone (0.25 mg) at 11 p.m., just after the evening sampling. Another saliva sample was obtained the following day at 10 a.m.

Salivette containers were frozen (−20 °C), centrifuged, aliquoted, and frozen again until analysis by enzyme-linked immunosorbent assay (IBL International, Hamburg, Germany) to determine saliva cortisol levels.

Our study analysed two HPA axis measures: diurnal cortisol slope and the DST.

The diurnal cortisol slope is the rate of decline in cortisol levels across the day, from morning to evening, and it reflects the diurnal cortisol rhythm. As explained in our previous study (Labad et al., 2018), we considered two diurnal slopes: 1) the awakening to evening slope (AWE diurnal slope), calculated as the slope between awakening and 11 p.m. samples; and 2) the fixed time point slope (FTP diurnal slope), calculated as the slope between 10 a.m. and 11 p.m.

The cortisol suppression ratio in the DST (DSTR) was defined as the ratio of cortisol at 10 a.m./cortisol at 10 a.m. after dexamethasone administration, with higher ratios indicating greater suppression after dexamethasone administration.

2.4. Statistical analyses

Data processing was performed using SPSS 21.0 (SPSS, IBM, USA). Cortisol data were transformed with a Box-Cox transformation as previously described (Labad et al., 2018).

The chi-squared test was used to compare categorical data among groups. Continuous data (cortisol measures, psychometric scales) were compared between groups by means of a t-test or an ANCOVA. Sex and OCD diagnosis were considered two independent dichotomous factors in ANCOVA analyses including both patients and HS, which allowed tests of the interaction between sex and OCD diagnosis. We also explored the relationship between Y-BOCS scores and HPA axis measures with a Pearson's correlation analysis. A p-value <0.05 (two-tailed) was considered to be significant.

Multiple linear regression analyses were used to explore the association between OCD symptoms and HPA axis measures. Our hypothesis was tested with the current (previous week) ratings of the DY-BOCS scale. However, exploratory analyses were also performed for the lifetime (worst ever) ratings. A separate multiple linear regression analysis was conducted for each of the three studied HPA axis measures (AWE diurnal slope, FTP diurnal slope and the DSTR), which were considered the dependent variables. Analyses exploring the association with OCD symptom dimensions included all 6 DY-BOCS subscales as independent variables and included the following covariates: age, sex, BMI, smoking, STAI-Trait and HAM-D. Interactions between sex and DY-BOCS subscales were tested, and those significant interactions were included in the final model. We repeated the analyses for the impairment subscale with the same covariates. In relation to the selection of anxiety measures as covariates, we only included STAI-Trait for avoiding multicollinearity problems with STAI-State (as both anxiety subscores were highly correlated). As OCD patients with greater trait anxiety have shown a reduced cortisol suppression after dexamethasone administration (Labad et al., 2018), we opted for adjusting multivariate analyses for STAI-Trait scores.

3. Results

3.1. Descriptive and ANOVA analyses

Cortisol measures and psychometric scales are shown in Table 1. Regarding HPA axis measures, a sex by OCD diagnosis interaction was found for the FTP diurnal slope and the DSTR. Women with OCD showed a more flattened FTP diurnal cortisol slope and a lower DSTR than the other groups (Table 1). HAM-D and STAI scores were higher in OCD patients than in HS. Women reported more current and lifetime cleaning/washing symptoms than men (Table S1).

The prevalence of OCD symptoms in the sample was: 68.5% aggressive, 25.1% sexual/religious, 45.6% ordering/symmetry, 40.4% washing/cleaning, 8.8% hoarding and 12.3% miscellaneous. There were significant sex differences only in the contamination/cleaning dimension, with a greater proportion of these type of symptoms in women when compared to men (56.5% vs 29.4%, $p = 0.041$). The mean (standard deviation) DY-BOCS scores (current, previous week) for each OCD symptom dimension only considering those patients reporting at least one symptom for each dimension were: 7.0 (3.2) for aggressive, 7.3 (3.8) for sexual/religious, 6.0 (2.9) for ordering/symmetry, 8.9 (3.2) for washing/cleaning, 5.3 (2.6) for hoarding and 6.4 (1.9) for miscellaneous.

3.2. Correlations between Y-BOCS scores and HPA axis measures

Y-BOCS scores were not associated with the DSTR ($r = -0.09$, $p = 0.347$), the FTP diurnal cortisol slope ($r = -0.16$, $p = 0.109$) or the AWE diurnal cortisol slope ($r = 0.01$, $p = 0.946$).

3.3. Multiple linear regression analysis (current OCD symptom dimensions and HPA axis measures)

Regarding multiple linear regression analyses for current OCD symptoms (Table 2), a female sex by ordering/symmetry symptoms significant interaction was found for the AWE diurnal slope, which means that the association between this dimension and this HPA axis measure differs by sex (Fig. 1; men with more ordering/symmetry symptoms showed a more flattened AWE diurnal slope whereas women with more ordering/symmetry symptoms showed the inverse relationship). In the equation for FTP diurnal slope (Table 2), ordering symptoms were associated with a more flattened slope. Moreover, a significant interaction was found for female sex by hoarding symptoms (women with more hoarding symptoms had a more flattened FTP diurnal cortisol slope). No associations were found for the DSTR.

3.4. Multiple linear regression analysis (lifetime OCD symptom dimensions and HPA axis measures)

The multiple linear regression analyses for lifetime symptoms showed two significant negative interactions (female sex by ordering/symmetry symptoms and female sex by aggressive symptoms) for both AWE and FTP diurnal slopes and an additional significant positive interaction between female sex and hoarding symptoms (Table S2) for the FTP diurnal slope. The severity of depressive symptoms (HAM-D) was associated with a more flattened FTP diurnal slope.

3.5. Multiple linear regression analysis considering interference in functionality (DY-BOCS impairment scale)

DY-BOCS current interference in functionality was not associated with any HPA axis measure (Table S3). However, lifetime interference in functionality was associated with a more flattened AWE diurnal slope (Table S4).

Table 1

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures and mood and anxiety scales by sex and diagnostic group.

	Male HS (N = 48)	Female HS (N = 50)	Male OCD (N = 34)	Female OCD (N = 23)	ANCOVA (P values)		
					Sex effect	OCD effect	Sex x OCD effect
HPA axis measures							
Awakening cortisol (nmol/L)	14.9 (7.8)	16.8 (8.4)	15.7 (9.5)	16.5 (8.2)	0.539	0.896	0.475
30-min post-awakening cortisol (nmol/L)	23.8 (10.8)	25.4 (12.2)	22.6 (13.2)	23.8 (11.5)	0.801	0.204	0.550
60-min post-awakening cortisol (nmol/L)	16.5 (7.9)	18.9 (9.7)	15.3 (8.3)	15.5 (6.6)	0.288	0.261	0.689
10 a.m. cortisol (nmol/L)	10.1 (7.1)	11.2 (6.8)	11.2 (6.8)	9.0 (5.8)	0.722	0.639	0.092
11 p.m. cortisol (nmol/L)	2.9 (2.5)	2.1 (1.3)	2.8 (1.5)	3.2 (2.7)	0.072	0.678	0.216
10 a.m. post-DXM cortisol (nmol/L)	5.9 (5.5)	5.2 (4.5)	4.4 (4.1)	6.9 (4.8)	0.686	0.195	0.103
AWE diurnal cortisol slope ^a	−0.20 (0.09)	−0.21 (0.11)	−0.22 (0.10)	−0.19 (0.13)	0.638	0.890	0.340
FTP diurnal cortisol slope ^a	−0.14 (0.11)	−0.16 (0.09)	−0.18 (0.10)	−0.11 (0.11)	0.154	0.889	0.014
DSTR ^b	5.0 (7.2)	8.8 (13.3)	8.4 (18.1)	2.8 (3.8)	0.576	0.138	0.031
Psychometric scales							
HAM-D	0.6 (0.9)	0.7 (1.2)	8.0 (5.7)	8.1 (4.8)	0.815	<0.001	0.936
STAI-State	10.9 (7.4)	10.4 (6.7)	27.7 (15.9)	25.2 (15.2)	0.435	<0.001	0.612
STAI-Trait	12.0 (7.2)	14.7 (8.9)	33.9 (14.2)	35.1 (9.8)	0.272	<0.001	0.663

Abbreviations: HS= Healthy subjects; OCD= Obsessive-compulsive disorder; DXM = Dexamethasone; DSTR = Dexamethasone suppression test ratio; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; STAI= State and Trait Anxiety Inventory.

All variables are presented as the mean (SD) or n (%).

Cortisol raw scores and untransformed DSTR are shown. P values calculated on the basis of transformed cortisol and DSTR values.

^a Diurnal cortisol slopes were calculated with transformed cortisol values (AWE from awakening to 11 p.m.; FTP from 10 a.m. to 11 p.m.).

^b DSTR = 10 a.m. cortisol/10 a.m. post-DXM cortisol.

Table 2

Results of the multiple linear regression analyses exploring the association between current DY-BOCS (previous) dimensions and HPA axis measures.

	AWE diurnal slope		FTP diurnal slope		DSTR	
	β	P value	β	P value	β	P value
Female sex	0.481	0.031	0.170	0.322	−0.276	0.115
Age	−0.048	0.773	0.076	0.608	0.000	1.000
Smoking	−0.070	0.665	0.076	0.608	−0.063	0.699
BMI	0.023	0.894	−0.067	0.403	−0.163	0.379
STAI-Trait	0.157	0.472	−0.135	0.493	0.044	0.839
HAM-D	0.070	0.721	0.124	0.496	−0.120	0.545
DY-BOCS	−0.080	0.639	−0.178	0.276	−0.134	0.441
aggressive						
DY-BOCS sexual/religious	−0.173	0.339	−0.001	0.994	0.267	0.157
DY-BOCS ordering/symmetry	0.574	0.012	0.425	0.015	−0.117	0.512
DY-BOCS cleaning/washing	0.023	0.906	0.004	0.927	−0.206	0.317
DY-BOCS hoarding	−0.048	0.778	−0.210	0.234	−0.032	0.849
DY-BOCS miscellaneous	0.130	0.401	0.088	0.546	−0.008	0.962
Interactions						
Female sex by DY-BOCS ordering/symmetry	−0.675	0.015				
Female sex by DY-BOCS hoarding			0.419	0.029		

Abbreviations: DY-BOCS = Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HPA= Hypothalamic-pituitary-adrenal; BMI= Body-mass index; STAI= State-Trait Anxiety Inventory; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; AWE = Awakening to evening; FTP= Fixed time point; DSTR = Dexamethasone suppression test ratio.

4. Discussion

Our study is the first to explore the relationship between OCD symptom dimensions and HPA axis measures in a clinical sample of patients with OCD. We replicated our previous study in a non-clinical sample (Melia et al., 2019) by showing a sex-specific association between current ordering/symmetry symptoms and the AWE diurnal

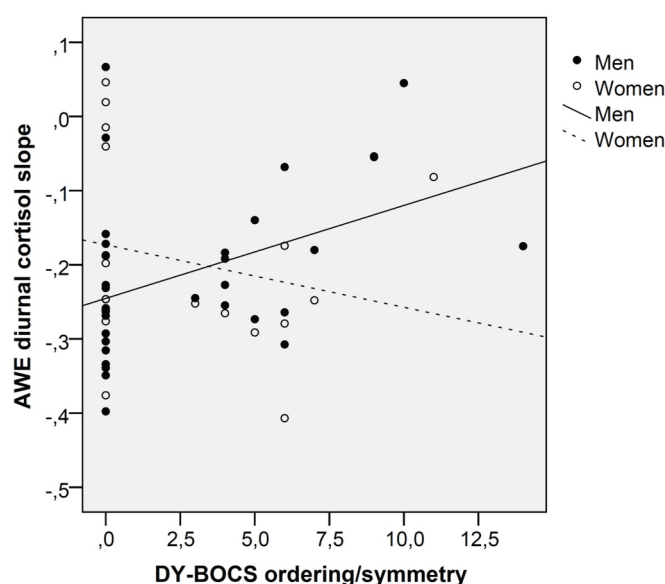


Fig. 1. Scatterplot graph of the relationship between DY-BOCS ordering/symmetry symptoms and AWE diurnal cortisol slope in 57 patients with OCD. Sex-stratified analysis. Abbreviation: DY-BOCS = Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; AWE = Awakening to evening; OCD= Obsessive-compulsive disorder.

cortisol slope (positive association [flattened slope] in men, inverse association [steeper slope] in women). Additionally, we also found this same sex-specific association between lifetime aggressive symptoms and lifetime ordering/symmetry symptoms and both diurnal cortisol slopes (FTP and AWE diurnal slopes). Current and lifetime hoarding symptoms were also associated to a more flattened FTP diurnal cortisol slope in women. The DSTR was not associated with any subtype of OCD symptoms. The lifetime interference of the disorder in functionality was also associated with a more flattened AWE diurnal cortisol slope.

These findings underscore that the HPA axis seems to play a role in the clinical expression of OCD, independent of age, BMI, smoking or trait anxiety, as these variables were included as covariates in all multivariate

analyses. The fact that the same sex-specific association (more flattened diurnal slope with ordering/symmetry symptoms in men) has also been found in healthy individuals (Melia et al., 2019) suggests that the diurnal secretion of cortisol could be a trait biomarker in relation to a particular subtype of OCD dimension (ordering/symmetry). Interestingly, lower hippocampal volumes have been described in OCD patients with a higher severity of ordering symptoms (Reess et al., 2018), which suggests that these OCD symptom dimensions might have a distinct neurobiological background. As the hippocampus plays a key role in the regulation of the negative feedback of the HPA axis (Lupien et al., 2018), it is possible that patients with more ordering/symmetry symptoms show subtle abnormalities in the hippocampus and an altered regulation of the HPA axis. Our cross-sectional design does not allow us to infer causality, although a potential but speculative explanation (as also discussed in (Labad et al., 2018)) for the association between some OCD features with a more flattened diurnal slope could also be that chronic OCD symptoms might induce a long period of stress-induced hypothalamic CRH secretion, leading to a downregulation of CRH receptors in the pituitary and resulting in reduced ACTH and cortisol levels. In line with this hypothesis, ordering symptoms have been associated with a more chronic course of the disorder (Visser et al., 2014). The association with lifetime interference in functionality and a more flattened diurnal cortisol slope could also indicate a more chronic course of OCD symptoms. However, the comparable findings between current and lifetime DY-BOCS scores and some HPA axis measures could also suggest that symptom scores of patients are stable over time, rather than linking subtle HPA axis abnormalities with the chronic course of the disorder.

The association between hoarding symptoms and a steeper diurnal cortisol slope in women with OCD seems to be a less robust finding in terms of a potential trait biomarker, as this association was not found in our previous study in a non-clinical population (Melia et al., 2019). Further studies are needed to replicate our findings, as our study is the first to show an association between HPA axis activity and hoarding in OCD patients.

Some methodological decisions need to be discussed. As our project had the limitation of only measuring the CAR over one day (Stalder et al., 2017), we did not include this measure in the analysis of the current study. Future studies might examine the CAR, along with other HPA axis measures. The calculation of the diurnal cortisol slope might consider awakening or fixed time points. Although some authors suggest that the diurnal cortisol slope should be calculated considering individual awakening times, rather than fixed times, the implications of this choice have not been adequately studied in the literature (Adam et al., 2017). Other authors suggest that the CAR is influenced by different biological mechanisms than the rest of the diurnal cortisol rhythm (Clow et al., 2010). For this reason, we decided to consider both diurnal cortisol measures (FTP vs AWE). When considering both FPT and AWE diurnal cortisol slopes, a greater effect size for the interaction between female sex and ordering/symmetry symptoms (for both current and lifetime symptoms) was found for the AWE diurnal slope. Although both FTP and AWE cortisol are similar constructs, the calculation of the AWE diurnal slope involves cortisol at awakening as the first time point, whereas the FTP diurnal slope takes into account morning cortisol (10 a. m.). It has been suggested that the hippocampus is involved in the regulation of pre-awakening cortisol secretion (Clow et al., 2010). In patients with OCD, ordering/symmetry symptoms have been linked to reduced hippocampal volumes (Reess et al., 2018). Although less studies have reported associations between hoarding symptoms and hippocampal volumes in OCD patients, there is one study that found an association between hoarding behaviours and reduced hippocampal volumes in people with frontotemporal dementia (Mitchell et al., 2019). If hippocampal integrity is important for the regulation of cortisol secretion, it is plausible that those patients reporting OCD symptoms that might be influenced by hippocampal functioning (e.g. ordering/symmetry, hoarding) also show altered HPA axis functioning.

If our results are confirmed in other samples, future clinical trials of

drugs targeting the HPA axis (e.g. glucocorticoid receptor antagonists such as mifepristone) might select subgroups of patients based on the combination of clinical symptoms and endocrinological phenotypes with sex-specific patterns (e.g. ordering/symmetry symptoms in men with a flattened diurnal cortisol slope). This personalised therapeutic approach could be considered an augmentation strategy in particular cases with persistent OCD symptoms after antidepressant or psychotherapeutic treatments.

Other HPA axis measures such as the DSTR do not seem to be associated with a particular phenotype based on OCD symptom dimensions. Our findings are in accordance with previous studies suggesting that DST abnormalities in OCD are not specific HPA axis alterations of the disorder (Vallejo et al., 1988).

In conclusion, our study suggests that there are sex differences in the association between OCD subtypes and specific HPA axis measures. A more flattened diurnal cortisol slope seems to be a trait marker in men with OCD and more prominent ordering/symmetry symptoms.

Role of the funding source

This study was supported in part by grants from the Carlos III Health Institute through the Ministry of Economy and Competitiveness (PI10/01753, PI13/00918, PI14/00413 and PI15/00662), the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to build Europe”, CIBERSAM, and the Catalan Agency for the Management of University and Research Grants (AGAUR 2014 SGR 1672, AGAUR 2017 SGR 1247). We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Javier Labad has received an Intensification of the Research Activity Grant by the Health Department from the Generalitat de Catalunya (SLT006/17/00012) during 2018 and 2019, and by the Instituto de Salud Carlos III (INT19/00071) during 2020.

CRediT authorship contribution statement

Javier Labad: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology, Software, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Cristian Sebastian Melia:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Cinto Segalàs:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Pino Alonso:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Neus Salvat-Pujol:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Eva Real:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Àlex Ferrer:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Susana Jiménez-Murcia:** Writing - review & editing. **Carles Soriano-Mas:** Writing - review & editing. **Virginia Soria:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology, Project administration, Supervision, Visualization, Writing - review & editing. **José Manuel Menchón:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Project administration, Supervision, Writing - review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.017>.

References

- Adam, E.K., Quinn, M.E., Tavernier, R., McQuillan, M.T., Dahlke, K.A., Gilbert, K.E., 2017. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 83, 25–41. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2017.05.018>.

- Buchanan, T.W., Kern, S., Allen, J.S., Tranel, D., Kirschbaum, C., 2004. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol. Psychiatr.* 56, 651–656. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.014>.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., Thorn, L., 2010. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>.
- Goel, N., Workman, J.L., Lee, T.T., Innala, L., Viau, V., 2014. Sex differences in the HPA axis. *Comp. Physiol.* 4, 1121–1155. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130054>.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatr.* 46, 1012–1016. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Herman, J.P., McKlveen, J.M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., Myers, B., 2016. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comp. Physiol.* 6, 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>.
- Labad, J., Menchon, J.M., Alonso, P., Segalás, C., Jiménez, S., Jaurrieta, N., Leckman, J.F., Vallejo, J., 2008. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress. Anxiety* 25, 832–838. <https://doi.org/10.1002/da.20332>.
- Labad, J., Soria, V., Salvat-Pujol, N., Segalás, C., Real, E., Urretavizcaya, M., de Arriba-Arnu, A., Ferrer, A., Crespo, J.M., Jiménez-Murcia, S., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Menchón, J.M., 2018. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology* 93, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.008>.
- Lobo, A., Perez-Echeverria, M.J., Artal, J., 1986. Validity of the scaled version of the general health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol. Med.* 16, 135–140.
- Lupien, S.J., Juster, R.-P., Raymond, C., Marin, M.-F., 2018. The effects of chronic stress on the human brain: from neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front. Neuroendocrinol.* 49, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>.
- Melía, C.S., Soria, V., Salvat-Pujol, N., Cabezas, A., Nadal, R., Urretavizcaya, M., Gutiérrez-Zotes, A., Monreal, J.A., Crespo, J.M., Alonso, P., Vilella, E., Palao, D., Menchón, J.M., Labad, J., 2019. Sex-specific association between the cortisol awakening response and obsessive-compulsive symptoms in healthy individuals. *Biol. Sex Differ.* 10, 55. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0273-3>.
- Mitchell, E., Tavares, T.P., Palaniyappan, L., Finger, E.C., 2019. Hoarding and obsessive-compulsive behaviours in frontotemporal dementia: clinical and neuroanatomic associations. *Cortex* 121, 443–453. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.09.012>.
- O'Hara, R., Schröder, C.M., Mahadevan, R., Schatzberg, A.F., Lindley, S., Fox, S., Weiner, M., Kraemer, H.C., Noda, A., Lin, X., Gray, H.L., Hallmayer, J.F., 2007. Serotonin transporter polymorphism, memory and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol. *Mol. Psychiatr.* 12, 544–555. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001978>.
- Reess, T.J., Rus, O.G., Gürsel, D.A., Schmitz-Koep, B., Wagner, G., Berberich, G., Koch, K., 2018. Association between hippocampus volume and symptom profiles in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage Clin* 17, 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.006>.
- Rosario-Campos, M.C., Miguel, E.C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., Katsoyich, L., Scabill, L., King, R.A., Woody, S.R., Tolin, D., Hollander, E., Kano, Y., Leckman, J.F., 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol. Psychiatr.* 11, 495–504. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798>.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatr.* 59 (Suppl. 2), 22–33 quiz 34–57.
- Sousa-Lima, J., Moreira, P.S., Raposo-Lima, C., Sousa, N., Morgado, P., 2019. Relationship between obsessive compulsive disorder and cortisol: systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol* 29, 1185–1198. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.001>.
- Spielberger, C., 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Consult. Psychol. Press, pp. 4–26.
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., Kirschbaum, C., Miller, R., 2017. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, 261–274. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017>.
- Vallejo, J., Olivares, J., Marcos, T., Martínez-Osaba, M.J., Ribera, F., Bulbena, A., 1988. Dexamethasone suppression test and primary obsessional compulsive disorder. *Compr. Psychiatr.* 29, 498–502. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(88\)90065-X](https://doi.org/10.1016/0010-440X(88)90065-X).
- Van Den Heuvel, O.A., Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H.J., Uylings, H.B.M., Van Balkom, A.J.L.M., Veltman, D.J., 2009. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132, 853–868. <https://doi.org/10.1093/brain/awn267>.
- Visser, H.A., Van Oppen, P., Van Megen, H.J., Eikelenboom, M., Van Balkom, A.J., 2014. Obsessive-compulsive disorder; Chronic versus non-chronic symptoms. *J. Affect. Disord.* 152–154, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.004>.
- Zohar, J., Chopra, M., Sasson, Y., Amiaz, R., Amital, D., 2000. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J. Biol. Psychiatr.* 1, 92–100. <https://doi.org/10.3109/15622970009150571>.

Table S1. Y-BOCS and DY-BOCS scores (current and lifetime) by sex in 57 patients with OCD.

	Men (N= 34)	Women (N= 23)	P value [†]
Y-BOCS (total score)	20.8 (6.1)	23.6 (3.9)	0.056
Current (previous week) DY-BOCS			
Aggressive dimension	5.7 (4.2)	3.8 (4.0)	0.104
Sexual/religious dimension	2.6 (4.1)	2.8 (4.5)	0.871
Ordering/symmetry dimension	3.0 (3.8)	2.5 (3.3)	0.589
Cleaning/washing dimension	2.1 (3.6)	5.5 (5.6)	0.020
Hoarding dimension	0.5 (1.8)	0.2 (1.1)	0.505
Miscellaneous dimension	1.2 (2.6)	0.4 (1.7)	0.167
DY-BOCS impairment scale	8.8 (2.6)	8.6 (3.4)	0.826
Lifetime (worst ever) DY-BOCS			
Aggressive dimension	6.7 (4.3)	4.7 (5.1)	0.136
Sexual/religious dimension	3.0 (4.6)	3.1 (5.0)	0.928
Ordering/symmetry dimension	2.9 (3.7)	3.3 (4.2)	0.710
Cleaning/washing dimension	2.3 (3.9)	6.9 (6.3)	0.004
Hoarding dimension	0.7 (2.0)	0.3 (1.5)	0.432
Miscellaneous dimension	1.3 (3.0)	0.5 (2.5)	0.310
DY-BOCS impairment scale	9.8 (3.1)	11.0 (2.8)	0.153

Abbreviations: Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; DY-BOCS= Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

[†]T-test was applied for comparing Y-BOCS and DY-BOCS scores between men and women.

Table S2. Results of the multiple linear regression analyses exploring the association between lifetime DY-BOCS (worst ever) dimensions and HPA axis measures.

	AWE diurnal slope		FTP diurnal slope		DSTR	
	β	P value	β	P value	β	P value
Female sex	0.961	<0.001	0.829	0.001	-0.271	0.114
Age	-0.001	0.994	0.032	0.810	0.012	0.940
Smoking	-0.093	0.506	-0.017	0.897	-0.082	0.455
BMI	-0.007	0.964	-0.125	0.412	-0.138	0.455
STAI-Trait	0.196	0.289	0.141	0.418	0.017	0.936
HAM-D	0.265	0.142	0.344	0.046	-0.114	0.553
DY-BOCS aggressive	-0.135	0.476	-0.017	0.928	-0.203	0.227
DY-BOCS sexual/religious	-0.269	0.073	-0.126	0.380	0.262	0.137
DY-BOCS ordering/symmetry	0.564	0.006	0.550	0.007	-0.049	0.783
DY-BOCS cleaning/washing	-0.122	0.483	-0.182	0.265	-0.247	0.214
DY-BOCS hoarding	0.009	0.771	-0.264	0.120	-0.070	0.665
DY-BOCS miscellaneous	0.117	0.384	0.075	0.562	-0.037	0.810
Interactions						
Female sex by DY-BOCS ordering/symmetry	-0.832	0.001	-0.517	0.023		
Female sex by DY-BOCS aggressive	-0.526	0.026	-0.505	0.028		
Female sex by DY-BOCS hoarding			0.465	0.010		

Abbreviations: DY-BOCS= Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; HPA= Hypothalamic-pituitary-adrenal;
AWE= Awakening to evening; FTP= Fixed time points; DSTR= Dexamethasone suppression test ratio; BMI= Body-mass index; STAI= State-Trait Anxiety Inventory.

Table S3. Results of the multiple linear regression analyses exploring the association between current DY-BOCS (previous week) interference and HPA axis measures.

	AWE diurnal slope		FTP diurnal slope		DSTR	
	β	P value	β	P value	β	P value
Female sex	0.160	0.320	0.296	0.056	-0.289	0.069
Age	0.128	0.427	0.161	0.296	-0.045	0.774
Smoking	0.017	0.916	0.053	0.718	-0.035	0.816
BMI	-0.044	0.791	-0.095	0.540	-0.028	0.862
STAI-Trait	0.216	0.263	-0.229	0.214	0.077	0.682
HAM-D	-0.028	0.884	0.180	0.330	-0.147	0.439
DY-BOCS interference	0.228	0.140	0.180	0.330	-0.141	0.356

Abbreviations: DY-BOCS= Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HPA= Hypothalamic-pituitary-adrenal; AWE= Awakening to evening; FTP= Fixed time points; DSTR= Dexamethasone suppression test ratio; BMI= Body-mass index; STAI= State-Trait Anxiety Inventory; HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; β = Standardized beta regression coefficient.

Table S4. Results of the multiple linear regression analyses exploring the association between lifetime DY-BOCS (worst ever) interference and HPA axis measures.

	AWE diurnal slope		FTP diurnal slope		DSTR	
	β	P value	β	P value	β	P value
Female sex	0.120	0.435	0.291	0.052	0.274	0.082
Age	0.142	0.347	0.190	0.195	0.274	0.082
Smoking	-0.030	0.752	-0.005	0.970	-0.008	0.957
BMI	-0.050	0.752	-0.124	0.404	-0.017	0.915
STAI-Trait	0.255	0.167	-0.180	0.311	0.068	0.715
HAM-D	-0.060	0.748	0.193	0.287	-0.173	0.366
DY-BOCS interference	0.310	0.041	0.159	0.276	-0.056	0.714

Abbreviations: DY-BOCS= Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HPA= Hypothalamic-pituitary-adrenal; AWE= Awakening to evening; FTP= Fixed time points; DSTR= Dexamethasone suppression test ratio; BMI= Body-mass index; STAI= State-Trait Anxiety Inventory; HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; β = Standardized beta regression coefficient.

5. DISCUSIÓN

Los estudios que componen la presente tesis doctoral son pioneros en analizar la asociación de las dimensiones sintomáticas OC con diferentes medidas dinámicas del funcionamiento del eje HPA tanto en una muestra no clínica reclutada de la población general, como en una muestra clínica de pacientes diagnosticados de TOC, teniendo en cuenta una serie de covariables relevantes. Se han detectado asociaciones que ponen de manifiesto el papel del sexo en la relación entre la actividad del eje HPA y la clínica OC. El resultado global de estos estudios es que los síntomas OC están asociados con anormalidades sutiles del eje HPA en ambas poblaciones y que algunas de estas asociaciones están moduladas por el sexo.

Se ha descrito que los síntomas OC existen en un continuo, que va desde manifestaciones leves y subclínicas en la población general hasta síntomas más graves que alcanzan el umbral diagnóstico del diagnóstico categorial de TOC (44). Al examinar tanto a individuos sanos como a pacientes con TOC, estos estudios brindan evidencia sólida de que la actividad del eje HPA está asociada con la presencia y la gravedad de los síntomas OC. Esto implica que los hallazgos de los estudios presentados no solo son relevantes para los pacientes diagnosticados con TOC, sino que también tienen implicaciones para la comprensión y la identificación de aquellos individuos en el extremo inferior del continuo que podrían estar en riesgo de desarrollar el trastorno. En este sentido, los resultados de los estudios presentados contribuyen a una mejor comprensión de la fisiopatología del TOC y su relación con el eje HPA.

La importancia de esta aproximación reside en que existen diferencias de sexo en el funcionamiento del eje HPA, documentadas desde el periodo neonatal (50), pero la respuesta al estrés diferencial entre hombres y mujeres es conflictiva, con algunos estudios que no muestran diferencias (81). Además, el tipo de estresor parece influir en la respuesta del eje HPA (61). El sexo también juega un papel

importante en la expresión clínica del TOC, ya que se ha descrito que las mujeres, en comparación a los hombres, presentan más síntomas de contaminación/limpieza (19,77–79), más obsesiones agresivas y síntomas de acumulación (78), más obsesiones somáticas (77), menos obsesiones sexuales/religiosas (19,80) y menos compulsiones de comprobación y repetitivas (80).

Si bien se conoce el papel relevante del sexo en la actividad del eje HPA y la expresión clínica de los síntomas OC, existe poca información en la literatura científica que relacione estos síntomas y el estado del eje HPA, tanto en la población general, como en pacientes con TOC. Los primeros estudios que abordaron estos aspectos, utilizaron medidas de las hormonas del eje HPA en el LCR y en sangre (72), describiéndose en pacientes con TOC, valores elevados de la CRH en el LCR, una mayor secreción de la ACTH (73) y unos valores basales de cortisol elevados en el suero (74,75), aunque estos estudios no exploraron de forma específica si había diferencias de sexo en estas relaciones. No obstante, estos estudios descritos presentan dos inconvenientes principales. En primer lugar, la medición del cortisol en sangre permite obtener el valor de cortisol global, en lugar del cortisol libre, que es el componente biológicamente activo. En segundo lugar, el cortisol experimenta fluctuaciones diarias y la obtención de una muestra única puede no ser representativa del estado del eje HPA. Además, la obtención de una muestra de sangre puede ser un evento estresante para el individuo, lo que podría incrementar los niveles de cortisol. Por lo tanto, la evaluación del cortisol a través de muestras adquiridas de forma repetidas a lo largo del tiempo en saliva y la realización de pruebas dinámicas han demostrado ser de más utilidad para estudiar la secreción del cortisol y la funcionalidad del eje HPA (55).

Aunque los estudios previos no han explorado si existen diferencias entre hombres y mujeres en los síntomas OC y la actividad del eje

HPA en controles sanos, algunos estudios han explorado si existen diferencias de sexo entre el neuroticismo y los índices del eje HPA. En un estudio previo que incluyó estudiantes universitarios y que evaluó el neuroticismo con el *NEO five-factor inventory*, el cortisol salivar al mediodía (entre las 10:30 a.m. y las 2:30 p.m.) se asoció positivamente con el neuroticismo en hombres y negativamente en mujeres (96). En otro estudio realizado en estudiantes universitarios donde también se utilizó el *NEO five-factor inventory*, los hombres mostraron una pendiente diurna de cortisol más aplanada pero no se detectaron diferencias en la CAR (97). Estos dos estudios están en consonancia con nuestros resultados que sugieren una pendiente diurna de cortisol más aplanada en controles sanos con más síntomas OC de orden. Sin embargo, es difícil comparar nuestros resultados con la literatura científica previa por la escasez de estudios centrados particularmente en los síntomas OC.

En un estudio previo de nuestro grupo en el que analizamos la CAR y la pendiente diaria de cortisol en pacientes con TOC (45), no hallamos diferencias significativas en la CAR entre pacientes con TOC e individuos sanos, aunque los pacientes con TOC y comorbilidad con TDM tuvieron una pendiente diurna de cortisol más aplanada. Pocos estudios han explorado la sensibilidad del eje HPA en el *feedback* negativo con el test clásico de supresión del eje HPA con dexametasona, sugiriendo que los pacientes con TOC muestran menos supresión a la dexametasona que los controles sanos (98), particularmente con comorbilidad con TDM (99,100). Sin embargo, en este estudio reciente de nuestro grupo, utilizando una dosis muy pequeña de dexametasona y realizando el DSTR en saliva, no encontramos diferencias entre pacientes TOC e individuos sanos, ya tuvieran o no comorbilidad con TDM (45). Además, observamos una asociación positiva entre la ansiedad rasgo y el DSTR, lo que sugiere

que la ansiedad rasgo puede ser más relevante en la respuesta al DST que los síntomas OC.

Las distintas asociaciones entre determinadas dimensiones sintomáticas OC y medidas del funcionamiento eje HPA podrían ser explicadas por diferencias en los correlatos cerebrales de estas dimensiones clínicas. Varios estudios en pacientes con TOC han observado que una mayor severidad de las obsesiones agresivas/comprobación puede estar relacionada con menores volúmenes de materia gris en los lóbulos temporales, extendiéndose a la amígdala y a la ínsula, así como al OFC izquierdo, el putamen, y el volumen del cerebelo derecho (101). En contraste, los hallazgos relacionados con la dimensión de orden/simetría son menos claras, y han incluido tanto un mayor como un menor volumen del OFC, así como un mayor volumen de otras regiones frontales, como el córtex dorsal cingulado anterior y el córtex medial frontal (101). Otros estudios han mostrado un volumen hipocampal reducido en pacientes con TOC con unos síntomas más severos de orden y comprobación (102). El hipocampo, que está implado en el *feedback* negativo del eje HPA vía los GR y los MR, muestra diferencias de sexo en respuesta a los estresores, con menos remodelación de las dendritas hipocampales CA3 en mujeres después de un estrés crónico (103). El hipocampo también parece jugar un papel en la CAR, ya que sujetos con daño en el hipocampo muestran un CAR aplanado (104). Así, es plausible que algunos descubrimientos sobre las diferencias de sexo en la asociación entre los síntomas OC y la funcionalidad del eje HPA podrían ser explicados por diferencias en los substratos neurobiológicos o las regiones cerebrales involucradas tanto en la regulación del eje HPA, como en la expresión clínica de los síntomas OC. De acuerdo con esta hipótesis, en el estudio de MRI llevado a cabo por Ressler y colaboradores, en el que estudiaron la relación entre las dimensiones sintomáticas OC y los volúmenes hipocampales,

observaron una mayor reducción del volumen del hipocampo en los de pacientes con TOC que mostraron mayor severidad de los síntomas obsesivos de orden y de comprobación (102). Interesantemente, en este estudio, hubo un efecto principal significativo del sexo en el volumen global del hipocampo, lo que sugiere que el sexo es una variable moderadora en la relación entre los síntomas OC y los volúmenes hipocámpales. Si este es el caso, es plausible que puedan existir diferencias de sexo en la relación entre la CAR y los síntomas obsesivos, debido al papel relevante del hipocampo tanto en la regulación del *feedback* negativo del eje HPA como de la CAR.

Aunque el diseño transversal de los estudios presentados en la tesis no nos permite inferir causalidad, emerge una explicación potencial, aunque especulativa, para la asociación entre algunos rasgos del TOC con una pendiente diurna de cortisol más aplanada. Así, los síntomas OC crónicos podrían inducir un largo período de secreción de CRH hipotalámica inducida por el estrés, provocando una regulación a la baja o *downregulation* de los receptores de CRH en la pituitaria, resultando en unos valores reducidos de ACTH y de cortisol. En línea con esta hipótesis, los síntomas de orden se han asociado con un curso más crónico del trastorno (105). La asociación del grado de interferencia funcional a lo largo de la vida y una pendiente diurna de cortisol más aplanada podrían indicar también un curso más crónico de los síntomas del TOC. Sin embargo, los hallazgos comparables entre las puntuaciones del DY-BOCS transversales y a lo largo de la vida y algunas medidas del funcionamiento del eje HPA podrían sugerir también que las puntuaciones dimensionales en los pacientes son estables en el tiempo, más que vincular anomalías sutiles del eje HPA con el curso crónico del trastorno.

El hecho que hayamos encontrado la misma asociación sexo-específica (una pendiente diurna de cortisol más aplanada con

síntomas de orden/simetría en hombres) también en individuos sanos, sugiere que la secreción diurna de cortisol podría ser un biomarcador de rasgo en relación a un subtipo dimensional particular del TOC (orden/simetría). Al haberse descrito volúmenes reducidos del hipocampo en pacientes con TOC con mayor severidad en síntomas de orden (102), sugiere que las dimensiones sintomáticas del TOC pueden tener un trasfondo neurobiológico diferencial. Ya que el hipocampo tiene un papel clave en la regulación del *feedback* negativo del eje HPA (106), es posible que los pacientes con más síntomas de orden/simetría muestren alteraciones en el hipocampo y una regulación anormal del eje HPA.

Además de replicar los hallazgos anteriores, el segundo estudio realizado en una muestra clínica de pacientes con TOC en el Hospital Universitari de Bellvitge, reveló nuevas asociaciones específicas entre las dimensiones sintomáticas del TOC y medidas dinámicas del eje. Se encontró una asociación positiva entre los síntomas de orden/simetría y una pendiente diurna de cortisol aplanada en hombres, así como una asociación inversa en mujeres. También se observó una asociación sexo-específica entre los síntomas agresivos a lo largo de la vida y los síntomas de orden/simetría, en relación con las pendientes de cortisol FTP y AWE. Estos hallazgos destacan aún más la influencia diferencial del sexo en la relación entre los síntomas OC y el funcionamiento del eje HPA.

La asociación entre los síntomas de acumulación y una pendiente diurna de cortisol más pronunciada en mujeres con TOC parece ser un hallazgo menos robusto en cuanto a un potencial biomarcador de rasgo, ya que esta asociación no se encontró en la muestra no clínica. Ya que nuestro estudio es el primero en describir una asociación entre la actividad del eje HPA y la acumulación en los pacientes con TOC, son necesarios nuevos estudios que repliquen nuestros hallazgos en muestras independientes.

Los resultados de los estudios presentados en la tesis suponen un aporte significativo a la investigación en el campo del TOC, ya que amplían nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes al trastorno. La asociación entre los síntomas del TOC y las medidas dinámicas que evalúan la funcionalidad del eje HPA sugiere que la regulación neurohormonal del estrés puede desempeñar un papel relevante en la expresión clínica de los síntomas OC. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el estrés y la disfunción del eje HPA pueden contribuir a la patogénesis y el mantenimiento del TOC.

Nuestros hallazgos también respaldan la necesidad de un enfoque más integrador en la investigación y el tratamiento del TOC. La combinación de enfoques psicoterapéuticos y farmacológicos con intervenciones dirigidas a modular la actividad del eje HPA, por ejemplo con el uso de fármacos con actividad sobre receptores glucocorticoideos, podría ser una estrategia prometedora para mejorar los resultados clínicos en el TOC. Sin embargo, se requiere investigación adicional para comprender los mecanismos que están implicados en esta relación y determinar la eficacia y la seguridad de intervenciones dirigidas al eje HPA en el tratamiento del TOC.

Finalmente, la identificación temprana de anomalías en el eje HPA en individuos con síntomas OC subclínicos puede ser de gran importancia clínica, ya que podría permitir intervenciones preventivas y estrategias de tratamiento temprano. Al comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes y las asociaciones entre los síntomas OC y el funcionamiento del eje HPA, es posible el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y personalizados que aborden específicamente la disfunción del eje HPA en las distintas dimensiones sintomáticas del TOC. Además, considerando la influencia del sexo en la relación entre los síntomas OC y el funcionamiento del eje HPA, estos estudios resaltan la necesidad de tener en cuenta las

diferencias de sexo en la investigación y el tratamiento del trastorno. Así pues, los enfoques terapéuticos podrían adaptarse y personalizarse según el sexo del paciente para obtener mejores resultados.

5.1. Limitaciones

A continuación se comentarán algunas decisiones metodológicas y limitaciones de los estudios presentados en esta tesis.

Los pacientes con TOC fueron reclutados en un hospital general de tercer nivel y, como tales, probablemente difieran en gravedad y curso clínico de los pacientes atendidos en dispositivos asistenciales comunitarios. Aunque nuestro procedimiento de reclutamiento genera grupos homogéneos adecuados para la investigación biológica, podría limitar la generalización de los resultados a la totalidad de pacientes con TOC.

Casi todos los pacientes (el 96,5 %) recibían tratamiento antidepresivo de acuerdo con sus necesidades clínicas, siguiendo las pautas de tratamiento establecidas por las guías clínicas vigentes en el momento de realización de los estudios.

El diseño transversal de nuestros estudios no permite inferir causalidad en la asociación entre los síntomas OC y las medidas del eje HPA analizadas. Estos resultados son exploratorios y necesitan ser confirmados en diseños longitudinales y muestras independientes.

El objetivo en el primer estudio era estudiar la relación entre los síntomas OC y las medidas del funcionamiento del eje HPA en una muestra no clínica. Aunque esta decisión limita la generalización de los hallazgos a individuos con TOC, sí permite testear la asociación entre síntomas OC menos severos y anomalías sutiles del eje HPA que no son influenciadas por la severidad de un diagnóstico

clínico, comorbilidades (como el TDM) o tratamientos. Así pues, esta aproximación menos sesgada puede ayudar a explorar mejor si una desregulación del eje HPA contribuye a los síntomas OC.

Si bien las guías de consenso para la evaluación de la CAR más recientes publicadas posteriormente al diseño de los estudios de la tesis (55) recomiendan un muestreo de varios días para evaluar la CAR de forma más fiable, los resultados de las medidas de la CAR presentados en la tesis proceden de muestras obtenidas en un único día; ya que al administrar dexametasona el mismo día a las 11 p.m. para optimizar el reclutamiento, perdimos la posibilidad de obtener la CAR al día siguiente. Por otro lado, y aunque a los participantes se les instruyó para recoger la muestra de saliva en sus domicilios en momentos determinados, el momento exacto del muestreo no fue verificado con métodos objetivos (como sistemas de monitorización electrónica). Un muestreo inadecuado puede sesgar las estimaciones de la CAR (55). Así pues, es posible que las diferencias en la precisión de los tiempos de muestreo se deban a los síntomas OC (por ejemplo, un tiempo de muestreo más preciso en personas con más síntomas OC). En cualquier caso, algunos estudios han mostrado una estabilidad intraindividual de la CAR relativamente elevada (107,108).

En el cálculo de la pendiente diurna de cortisol se puede considerar el momento del despertar o momentos temporales fijos a lo largo del día. Aunque algunos autores sugieren que la pendiente diurna de cortisol debería ser calculada considerando el momento al despertar, más que tiempos fijos, las implicaciones de ambas aproximaciones no han sido estudiadas adecuadamente en la literatura (109). Otros autores sugieren que la CAR está influenciado por diferentes mecanismos biológicos que el resto de ritmos diurnos de cortisol (110). Por esta razón, decidimos incluir ambos cálculos en las medidas de la pendiente diurna de cortisol (FTP y AWE) en el

segundo estudio. Al considerar ambas pendientes de cortisol diurnas, la FTP y la AWE, para la pendiente diurna AWE se encontró un mayor tamaño del efecto para la interacción entre el sexo femenino y los síntomas de orden/simetría (tanto para los síntomas evaluados transversalmente en el momento del estudio como a lo largo de la vida). Aunque ambas pendientes de cortisol son constructos similares, el cálculo de la AWE involucra el cortisol al despertar como primer punto, mientras que la FTP tiene en cuenta el cortisol a la mañana (a las 10 a.m.). Se ha sugerido que el hipocampo está involucrado en la regulación de la secreción de cortisol previa al despertar (110). En pacientes con TOC, los síntomas de orden/simetría han sido ligados a un volumen del hipocampo reducido (102). Aunque menos estudios han mostrado asociaciones entre los síntomas de acumulación y los volúmenes hipocampales en pacientes con TOC, al menos un estudio ha detectado una asociación entre los comportamientos acumulativos y un volumen del hipocampo reducido en personas con demencia frontotemporal (111). Si la integridad del hipocampo es importante para la regulación de la secreción de cortisol, es plausible que esos pacientes con síntomas TOC que puedan ser influenciados por la actividad del hipocampo (por ejemplo orden/simetría, acumulación) también muestren una alteración de la funcionalidad del eje HPA.

En los estudios presentados en la tesis, al igual que en estudios previos de nuestro grupo (45,112), empleamos una dosis muy baja de dexametasona (0.25 mg) ya que el cortisol salivar captura una supresión más profunda que el cortisol en el plasma y porque nos propusimos utilizar la medida DSTR (ratio de supresión de cortisol) como una medida continua. El uso de mayores dosis de dexametasona, como 1 mg en el test clásico de supresión del cortisol, no permitiría detectar un rango de alteraciones sutiles en la regulación del eje HPA y probablemente arrojaría una medida

categorica con una mayoría de individuos supresores, ya que es esperable que dosis más altas de dexametasona supriman completamente el eje HPA. Además, el uso de una dosis muy baja hace que los eventuales efectos adversos asociados a la administración de dexametasona sean prácticamente inexistentes y disminuya el porcentaje de rechazo a participar en el estudio.

Si nuestros resultados se confirman en otras muestra, futuros ensayos clínicos de fármacos que actúan sobre el eje HPA (por ejemplo, antagonistas del receptor de glucocorticoides, como la mifepristona) podrían seleccionar sub-grupos de pacientes basándose en la combinación de dimensiones clínicas particulares y fenotipos endocrinológicos con patrones específicos por sexo (por ejemplo, síntomas de orden/simetría en hombres con una pendiente diurna de cortisol aplanada). Esta aproximación terapéutica personalizada podría considerarse como una estrategia de potenciación en casos de pacientes con síntomas OC persistentes después del tratamiento con psicoterapia y/o antidepresivos. Otras medidas del eje HPA como el DSTR, que evalúa el *feedback* negativo del eje, no parecen estar asociadas con un fenotipo clínico particular en cuanto a las dimensiones sintomáticas del TOC. Los resultados de los artículos de la tesis están en consonancia con estudios previos que sugieren que las anomalías detectadas en el *feedback* negativo del eje mediante el DST en pacientes con TOC no son específicas del trastorno y pueden atribuirse a comorbilidades, por ejemplo con síntomas depresivos (99).

6. CONCLUSIONES

Los resultados de la presente tesis ofrecen evidencias de la contribución del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) a las distintas dimensiones sintomáticas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y sitúan al sexo como factor moderador de estas diferencias. A continuación se exponen las conclusiones de los estudios presentados en esta tesis:

1. Existen diferencias de sexo en la asociación entre los síntomas obsesivo-compulsivos (OC) y medidas del funcionamiento del eje HPA en individuos de la población general sin patología mental.
2. Existen diferencias de sexo entre las asociaciones entre los subtipos clínicos de TOC y medidas dinámicas de actividad del eje HPA.
3. Existe un continuum entre los síntomas OC orden/simetría y las correspondientes dimensiones sintomáticas del TOC, su relación con la actividad del eje HPA y el sexo, ya que estas asociaciones han sido comunes en ambas muestras.
4. La secreción diurna de cortisol podría ser un biomarcador de rasgo en relación a una dimensión del TOC (orden/simetría), ya que se ha observado aplanada tanto en una muestra no clínica como en una muestra clínica de pacientes hombres con TOC.
5. La asociación entre los síntomas de acumulación y la pendiente diurna de cortisol parece ser un hallazgo menos común en cuanto a un potencial biomarcador de rasgo (ya que esta asociación no se observó en la población no clínica).

6. La confirmación de estos resultados en otras muestras de estudio independientes puede llevar a que futuros ensayos clínicos con fármacos dirigidos al funcionamiento del eje HPA puedan seleccionar subgrupos de pacientes basados en la combinación de síntomas clínicos y fenotipos endocrinos con patrones sexo-específicos, proporcionando una aproximación terapéutica personalizada.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):52.
2. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013;17(3):170–178.
3. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KA, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(3):257–267.
4. Organización Mundial de la Salud. The “newly defined” burden of mental problems. Fact Sheets nº 217. Ginebra: OMS; 1999.
5. Fontenelle LF, Mendlowicz M V., Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006;30(3):327–337.
6. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53–63.
7. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15(4):743–758.
8. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5a ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2014.
9. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [consultado el 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
10. Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):263–268.
11. Fullana MA, Tortella-feliu M, Mataix-cols D. Psychometric properties of the Spanish version of the Obsessive-Compulsive Inventory-Revised in a non-clinical sample. *J Anxiety Disord*. 2005;19(8):893–903.

12. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(12):1532–1542.
13. Abramowitz JS, Deacon BJ, Olatunji BO, Wheaton MG, Berman NC, Losardo D, et al. Assessment of obsessive-compulsive symptom dimensions: development and evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess*. 2010;22(1):180–198.
14. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess*. 2002;14(4):485–496.
15. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*. 2006;11(5):495–504.
16. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):228–238.
17. Katerberg H, Delucchi KL, Stewart SE, Lochner C, Denys DAJP, Stack DE, et al. Symptom dimensions in OCD: item-level factor analysis and heritability estimates. *Behav Genet*. 2010;40(4):505–517.
18. Real E, Subirà M, Alonso P, Segalàs C, Labad J, Orfila C, et al. Brain structural correlates of obsessive-compulsive disorder with and without preceding stressful life events. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(5):366–377.
19. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, et al. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):832–838.
20. Segalàs C, Alonso P, Labad J, Real E, Pertusa A, Jaurrieta N, et al. A case-control study of sex differences in strategic processing and episodic memory in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51(3):303–311.
21. Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(2):255–269.

22. van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, et al. Brain circuitry of compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(5):810–827.
23. van Velzen LS, Vriend C, de Wit SJ, van den Heuvel OA. Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(1):419.
24. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;195(5):393–402.
25. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):305–315.
26. Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Ameis SH, Arnold PD, Bastistuzzo MC, et al. Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and mega-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174(1):60–69.
27. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-alamanac B, Michel B, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(3):162–214.
28. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):36–43.
29. Kariuki-Nyuthe C, Gomez-Mancilla B, Stein DJ. Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(1):32–37.
30. Mahjani B, Bey K, Boberg J, Burton C. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2021;51(13):2247–2259.
31. Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(8):1361–1372.
32. Leckman JF, Bloch MH, King RA. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):21–33.

33. Brander G, Pérez-Vigil A, Larsson H, Mataix-Cols D. Systematic review of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: a proposed roadmap from association to causation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65(1):36–62.
34. Dykshoorn KL. Trauma-related obsessive-compulsive disorder: a review. *Heal Psychol Behav Med*. 2014;2(1):517–528.
35. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259.
36. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(7):788–798.
37. Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, Greenberg BD, Fyer AJ, Mccracken JT, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS. *Mol Psychiatry*. 2015;20(3):337–344.
38. International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1181–1188.
39. Den Braber A, Zilhão NR, Fedko IO, Hottenga JJ, Pool R, Smit DJA, et al. Obsessive-compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. *Transl Psychiatry*. 2016;6(2):e731.
40. Burton CL, Lemire M, Xiao B, Corfield EC, Erdman L, Bralten J, et al. Genome-wide association study of pediatric obsessive-compulsive traits: shared genetic risk between traits and disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):91.
41. Smit DJA, Cath D, Zilhão NR, Ip HF, Denys D, den Braber A, et al. Genetic meta-analysis of obsessive-compulsive disorder and self-report compulsive symptoms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(4):208–216.
42. Alemany-Navarro M, Cruz R, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Rabionet R, et al. Looking into the genetic bases of OCD dimensions: a pilot genome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):151.

43. Bralten J, Widomska J, Witte W De, Yu D, Mathews CA, Scharf JM, et al. Shared genetic etiology between obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive symptoms in the population, and insulin signaling. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):121.
44. Strom NI, Soda T, Mathews CA, Davis LK. A dimensional perspective on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):401.
45. Labad J, Soria V, Salvat-Pujol N, Segalàs C, Real E, Urretavizcaya M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93(1):20–28.
46. Real E, Labad J, Alonso P, Segalàs C, Jiménez-Murcia S, Bueno B, et al. Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. *Depress Anxiety*. 2011;28(5):367–376.
47. Faravelli C, Lo SC, Lelli L, Pietrini F, Lazzeretti L, Godini L, et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des*. 2011;18(35):5663–5674.
48. Sousa-Lima J, Moreira PS, Raposo-Lima C, Sousa N, Morgado P. Relationship between obsessive compulsive disorder and cortisol: systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(11):1185–1198.
49. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*. 2005;69(1):113–132.
50. Panagiotakopoulos L, Neigh GN. Development of the HPA axis: where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):285–302.
51. Keller-Wood M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis-feedback control. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1161–1182.
52. Herman JP, Mcklveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*. 2016;6(2):603–621.
53. Spencer RL, Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiol Behav*. 2017;178(1):43–65.
54. Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1121–1155.

55. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, et al. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63(1):414–432.
56. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 1998;19(3):269–301.
57. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525–534.
58. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997;61(26):2539–2549.
59. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007;133(1):25–45.
60. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids: mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179(1):19–40.
61. Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry*. 2002;52(4):318–327.
62. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(1):83–98.
63. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. *Compr Physiol*. 2014;4(2):715–738.
64. Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH. The role of early life stress in HPA axis and anxiety. En: Kim Y, editor. *Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Singapur; 2020. p. 141–153.
65. Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):66–76.
66. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*. 2021;11(10):1298.

67. Elzinga BM, Spinhoven P, Berretty E, de Jong P, Roelofs K. The role of childhood abuse in HPA-axis reactivity in social anxiety disorder: a pilot study. *Biol Psychol.* 2010;83(1):1–6.
68. Taylor JL, Corbett BA. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;49(1):207–228.
69. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;89(1):361–379.
70. Fogelman N, Canli T. Early life stress and cortisol: a meta-analysis. *Horm Behav.* 2018;98(1):63–76.
71. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol.* 2010;2010(1):759234.
72. Fossey MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorders and normal comparison subjects. *Biol Psychiatry.* 1996;39(8):703–707.
73. Kluge M, Schüssler P, Künzel HE, Dresler M, Yassouridis A, Steiger A. Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2007;41(11):928–933.
74. Gustafsson PE, Gustafsson PA, Ivarsson T, Nelson N. Diurnal cortisol levels and cortisol response in youths with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology.* 2008;57(1–2):14–21.
75. Morgado P, Freitas D, Bessa JM, Sousa N, Cerqueira JJ. Perceived stress in obsessive-compulsive disorder is related with obsessive but not compulsive symptoms. *Front psychiatry.* 2013;4(1):21.
76. Kanehisa M, Kawashima C, Nakanishi M, Okamoto K, Oshita H, Masuda K, et al. Gender differences in automatic thoughts and cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J Affect Disord.* 2017;217(1):1–7.
77. Fullana MA, Vilagut G, Rojas-Farreras S, Mataix-Cols D, de Graaf R, Demyttenaere K, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries. *J Affect Disord.* 2010;124(3):291–299.

78. Torresan RC, Ramos-Cerqueira ATA, Shavitt RG, do Rosário MC, de Mathis MA, Miguel EC, et al. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2013;209(2):186–195.
79. Zhang X, Liu J, Cui J, Liu C. Study of symptom dimensions and clinical characteristics in Chinese patients with OCD. *J Affect Disord.* 2013;151(3):868–874.
80. Cherian A V., Narayanaswamy JC, Viswanath B, Guru N, George CM, Bada Math S, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: findings from a large Indian sample. *Asian J Psychiatr.* 2014;9(1):17–21.
81. Raines AM, Oglesby ME, Allan NP, Mathes BM, Sutton CA, Schmidt NB. Examining the role of sex differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Psychiatry Res.* 2018;259(1):265–269.
82. Huppert JD, Walther MR, Hajcak G, Yadin E, Foa EB, Simpson HB, et al. The OCI-R: validation of the subscales in a clinical sample. *J Anxiety Disord.* 2007;21(3):394–406.
83. Hajcak G, Huppert JD, Simons RF, Foa EB. Psychometric properties of the OCI-R in a college sample. *Behav Res Ther.* 2004;42(1):115–123.
84. Fullana MA, Tortella-Feliu M, Caseras X, Andiñón Ó, Torrubia R, Mataix-Cols D. Psychometric properties of the Spanish version of the Obsessive-Compulsive Inventory-Revised in a non-clinical sample. *J Anxiety Disord.* 2005;19(8):893–903.
85. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(11):1006–1011.
86. Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev.* 2015;40(1):156–169.
87. Öst LG, Riise EN, Wergeland GJ, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral and pharmacological treatments of OCD in children: a systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 2016;43(1):58–69.
88. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):850–855.

89. Erzegovesi S, Cavallini M, Cavedini P, Diaferia G, Locatello M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(5):488–492.
90. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(8):368–373.
91. Fineberg NA, Reghunandanan S, Simpson HB, Phillips KA, Richter MA, Matthews K, et al. Obsessive-compulsive disorder (OCD): practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res*. 2015;227(1):114–125.
92. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, et al. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):12–24.
93. Sarris J, Byrne G, Castle D, Bousman C, Oliver G, Cribb L, et al. N-acetyl cysteine (NAC) augmentation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a phase III, 20-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2022;117(1):110550.
94. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Combination therapy of serotonin reuptake inhibitors and memantine for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Alzheimer's Dis*. 2018;64(1):43–48.
95. Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatr Q*. 2018;89(3):645–665.
96. DeSoto MC, Salinas M. Neuroticism and cortisol: the importance of checking for sex differences. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62(1):174–179.
97. Garcia-Banda G, Chellew K, Fornes J, Perez G, Servera M, Evans P. Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect. *Int J Psychophysiol*. 2014;91(2):132–138.
98. Catapano F, Monteleone P, Maj M, Kemali D. Dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder and in healthy controls. *Neuropsychobiology*. 1990;23(2):53–56.

99. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Martinez-Osaba MJ, Ribera F, Bulbena A. Dexamethasone suppression test and primary obsessional compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 1988;29(5):498–502.
100. Kuloğlu M, Atmaca M, Önal S, Geçici Ö, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2007;151(3):265–270.
101. Thorsen AL, Kvale G, Hansen B, van den Heuvel OA. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder as predictors of neurobiology and treatment response. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2018;5(1):182–194.
102. Reess TJ, Rus OG, Gürsel DA, Schmitz-Koep B, Wagner G, Berberich G, et al. Association between hippocampus volume and symptom profiles in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage Clin*. 2018;17(1):474–480.
103. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):3–23.
104. Buchanan TW, Kern S, Allen JS, Tranel D, Kirschbaum C. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):651–656.
105. Visser HA, Van Oppen P, Van Megen HJ, Eikelenboom M, Van Balkom AJ. Obsessive-compulsive disorder; chronic versus non-chronic symptoms. *J Affect Disord*. 2014;152–154(1):169–174.
106. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: from neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49(1):91–105.
107. Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):51–57.
108. Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*. 2000;2(7):79–88.
109. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83(1):25–41.

110. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):97–103.
111. Mitchell E, Tavares TP, Palaniyappan L, Finger EC. Hoarding and obsessive-compulsive behaviours in frontotemporal dementia: clinical and neuroanatomic associations. *Cortex.* 2019;121(1):443–453.
112. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arnau A, Segalàs C, Real E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: the role of remission status. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76(1):38–48.

