

11282

1
2e)



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano de Psiquiatría

Estudio Genético del Trastorno
Obsesivo Compulsivo

T E S I S

Que para obtener el título de
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

P r e s e n t a

MED. JOSE HUMBERTO NICOLINI SANCHEZ



México, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO: GENETICA DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

ALUMNO: Humberto Nicolini Sánchez

Resumen en español de la tesis:

En este trabajo se investigó la naturaleza genética del trastorno obsesivo-compulsivo, a través de cuatro estrategias metodológicas.

En todas ellas se aportaron resultados que sustentan las bases genéticas del padecimiento. En el estudio familiar se demostró que este padecimiento es más frecuente en los familiares de primer grado. En el análisis de segregación se señala un modo de transmisión mendeliano tipo autosómico dominante con penetrancia del 80%. En el estudio de simulación se prueba la factibilidad de localizar este gen en las familias estudiadas. Finalmente, cuatro genes candidatos fueron evaluados como factores de riesgo para el padecimiento. El genotipo molecular A2A2 para el gen del receptor D2 a dopamina, confiere un riesgo más elevado para la presentación de la enfermedad. Hasta ahora es el único genotipo molecular asociado a este padecimiento. Finalmente, los genotipos moleculares de otros dos genes a dopamina el DRD3 y el DRD4, permitieron diferenciar variedades clínicas del padecimiento como son el TOC con y sin tics y el TOC con historia familiar positiva.

Resumen en Inglés (Abstract):

In this study, the genetic nature of obsessive compulsive disorder (OCD), was studied, through four different methodological strategies.

All of them, produced results that support the genetic basis of the disorder. The family study demonstrated that this disease is more prevalent among first degree relatives. Segregation analysis showed a mendelian mode of transmission congruent with an autosomal dominant mode of inheritance, and a penetrance value of 80%. Simulation data analysis, proved the feasibility of localizing this gene in the families studied. Finally, four candidate genes were evaluated as risk factors for the disorder. Molecular genotype A2A2 of the dopamine receptor DRD2, confers a higher risk for the disorder. Up to date has been the only molecular genotype associated to the disorder. Additionally, two other molecular genotypes of dopamine receptors; DRD3 and DRD4, allowed to distinguished clinical subtypes of the disorder. These subtypes were those OCD with comorbid tics and those OCD patients with family history.

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS**

**TITULO: ESTUDIO GENETICO DEL TRASTORNO OBSESIVO
COMPULSIVO:**

I- ESTUDIO FAMILIAR

II- ANALISIS DE SEGREGACION

III- ANALISIS DE SIMULACION DE ENLACE GENICO

IV- ESTUDIO DE ASOCIACION CON GENES CANDIDATOS.

ALUMNO: Humberto Nicolini Sánchez+

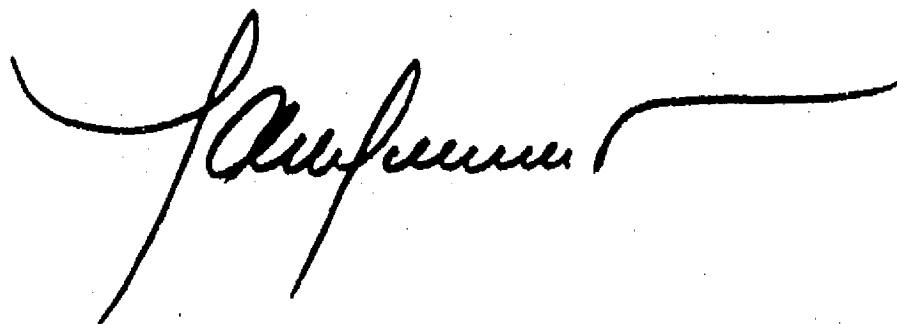
TUTOR: Dr. Juan Ramón de la Fuente R.*

Dr. Eduardo Jurado García
Jefe de la Subdivisión de Maestrías y Doctorados
Facultad de Medicina
UNAM

TITULO: GENETICA DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO
ALUMNO: Humberto Nicolini Sánchez

Resumen tesis:

En este trabajo se investigó la naturaleza genética del trastorno obsesivo-compulsivo, a través de cuatro estrategias metodológicas. En todas ellas se aportaron resultados que sustentan las bases genéticas del padecimiento. En el estudio familiar se demostró que este padecimiento es más frecuente en los familiares de primer grado. En el análisis de segregación se señala un modo de transmisión mendeliano tipo autosómico dominante con penetrancia del 80%. En el estudio de simulación se prueba la factibilidad de localizar este gen en las familias estudiadas. Finalmente, cuatro genes candidatos fueron evaluados como factores de riesgo para el padecimiento. El genotipo molecular A2A2 para el gen del receptor D2 a dopamina, confiere un riesgo más elevado para la presentación de la enfermedad. Hasta ahora es el único genotipo molecular asociado a este padecimiento. Finalmente, los genotipos moleculares de otros dos genes a dopamina el DRD3 y el DRD4, permitieron diferenciar variedades clínicas del padecimiento como son el TOC con y sin tics y el TOC con historia familiar positiva.



Tutor: Dr. Juan Ramón De La Fuente
Vo.Bo.

INDICE

<u>Temas</u>	<u>Páginas</u>
Antecedentes	1
Justificación.....	10
Descripcion del estudio.....	11
Objetivos de Investigación.....	15
Métodos.....	16
Criterios de Inclusión y exclusión.....	17
Procedimiento.....	19
Resultados generales de la muestra.....	22
Resultados de la Fase I.....	23
Resultados de la Fase II.....	24
Resultados de la Fase III.....	25
Resultados de la Fase IV.....	27
Discusión.....	29
Conclusiones.....	38
Figuras y tablas.....	39
Referencias.....	52
Anexos (publicaciones, enseñanza,y donativos generados).....	60

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. Juan Ramón De La Fuente, a quién debo la mayor parte de mi formación, ya que ha sido mi guía desde el inicio de mi carrera académica y en la psiquiatría.

Al Dr. Ramón De La Fuente, quién me ha dado la confianza e infraestructura para el logro de mi trabajo de investigación.

Ayudas financieras: Donativo por parte del Programa Universitario de Investigación en Salud de 1992-95. Donativo por parte de CONACYT, # 1396-M9206.

A mis colaboradores: Dr. Carlos Cruz, Beatriz Camarena, Francisco Páez, Laurence Mickalonis y Adriana Díaz, por su valios ayuda para el llevar a cabo este trabajo.

ANTECEDENTES

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se manifiesta con ideas persistentes, pensamientos e impulsos que son experimentados como intrusivos, sin sentido y que se aparecen de manera repetitiva (obsesiones). Estas frecuentemente se acompañan de conductas, que se ejecutan también de manera repetitiva, y que son percibidas como innecesarias (cuando menos inicialmente). Es frecuentemente que dichos actos se realicen en respuesta a una obsesión (compulsiones).

Anteriormente se pensaba que este padecimiento era raro, pero de acuerdo a nuevos datos epidemiológicos de los Estados Unidos, se presume que tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 3%, y una proporción igual hombre:mujer (Karno, 1987). Algunos estudios, sin embargo, señalan un pequeño incremento en la proporción de mujeres (Weissman, 1988).

La idea de que este padecimiento tenga una base neurobiológica surge de varias evidencias, como son las siguientes:

Anatomía e Imagenología: Con frecuencia ha sido reportada la asociación del TOC con la presencia de lesiones del sistema nervioso central (traumatismos), ó bien con la presencia de ciertas enfermedades como: epilepsia, encefalitis de Von

Economo, parkinsonismo postencefalitis, corea de Sydenham, síndrome de Meige, tics y la enfermedad de Gilles de la Tourette (Pauls, 1986²; Insel, 1983; Hollander, 1990; Luxenberg, 1988; Rapoport, 1991; Villareal, 1991; Drummond, 1988, Cummings 1985).

En varias de estas entidades están involucrados los ganglios basales. Este hecho apuntaría hacia la probable localización anatómica de una alteración responsable del TOC.

La efectividad de la psicocirugía (en especial la cingulotomía y la leucotomía) en aliviar a un 30 % de pacientes con TOC resistentes a tratamiento farmacológico, hablan también a favor de una localización neurológica del padecimiento (Joffe, 1988).

Los estudios de imagenología han sustentado las anteriores observaciones de localización anatómica. Luxenberg y cols. (1988) encontraron, en tomografías computadas de 10 pacientes con TOC, que el volumen del núcleo caudado se encontraba disminuido al compararlo con controles. Por otro lado, utilizando las técnicas de imágenes dinámicas, como la Tomografía por emisión de positrones (TEP), que permiten ver el funcionamiento del cerebro *in vivo*, Baxter y cols (1987) encontraron en 14 pacientes con TOC que sus índices metabólicos (consumo de glucosa), se encontraban significativamente aumentados en el giro orbital izquierdo y bilateralmente en los núcleos caudados. El índice metabólico, en el giro orbital izquierdo relativo a aquél en el hemisferio ipsilateral, estuvo significativamente elevado comparado a controles y sujetos con depresión mayor, permaneciendo aún elevado a pesar de la buena respuesta al tratamiento (Hohen-Sarick, 1991). El índice metabólico caudado-hemisférico se incrementó de manera bilateral y significativa de acuerdo a la respuesta con tratamiento farmacológico. Este incremento no se presentó en los pacientes que no respondieron al tratamiento farmacológico.

Otras estructuras en el lóbulo frontal (corteza orbital anterior derecha e izquierda y corteza prefrontal), y de ganglios basales (caudado y putamen) han sido involucrados en otros estudios similares, y han sido revisados ampliamente por Villareal en 1991. Al parecer, y de acuerdo a la información anterior, la corteza prefrontal derecha es el sitio anatómico de la lesión anatómica del TOC.

Bioquímica: La evidencia principal de las bases bioquímicas del padecimiento, ha sido formulada con base en la acción neuroquímica de los medicamentos efectivos para reducir la sintomatología del TOC (historia muy similar a la de otras entidades psiquiátricas). Estos medicamentos (clorimipramina, fluoxetina y fluvoxamnia), ejercen su acción principal a través de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, bloqueando su recaptura (Cohen, 1984; DeVaugh-Geiss, 1989; Goodman 1989; Greist, 1990; Murphy, 1991; Perse, 1988). Este sistema se presume que está particularmente afectado, debido a que otros antidepresivos con selectividad para los sistemas noradrenérgicos son ineficaces en el TOC (Flor-Henry, 1979; Goodman, 1990). Sin embargo, en un reporte (Hollander, 1991) se demostró que al utilizar clonidina (agonista alfa 2), los pacientes con TOC mejoraban significativamente en comparación con los pacientes tratados con placebo, y que la respuesta de la hormona de crecimiento (HC) a clonidina, correlacionó significativamente con el grado de mejoría.

En algunos estudios en pacientes con TOC, se ha empleado un agonista selectivo para los receptores serotoninérgicos m-clorofenilpiperazina (m-CPP). Al ser administrado por vía oral, se ha encontrado una exacerbación de los síntomas de TOC y una respuesta aplanada de prolactina (Rapoport, 1991; Hollander 1988). Por otro lado, la metergolina (antagonista serotoninérgico) intensifica los síntomas obsesivos en pacientes respondedores a clorimipramina (Murphy, 1989).

Los anteriores hallazgos resultan contradictorios, ya que si suponemos que de

acuerdo al mecanismo de acción de los medicamentos antiobsesivos existe una deficiencia de 5-HT, o bien una baja sensibilidad de los receptores, llama la atención que agonistas de 5-HT empeoren la sintomatología clínica. En otro estudio, Lesch y cols. (1991), compararon 12 pacientes con TOC contra 22 controles, utilizando un ligando selectivo para los receptores a serotonina 5-HT_{1A} (ipsapirona) y no encontraron ninguna alteración en la función de estos receptores.

Otro grupo de investigadores utilizaron otro agonista serotoninérgico (MK-212), con el que encontraron que la administración oral de esta droga producía un aplanamiento en la respuesta a cortisol y prolactina en pacientes con TOC, sin afectar la intensidad de la sintomatología obsesivo-compulsiva. Los autores concluyeron que existe una subsensibilidad de cuando menos algunos receptores serotoninérgicos en el TOC (Bastani, 1990).

Hanna y cols. (1989) reportaron niveles basales de prolactina más elevados en un grupo de pacientes con TOC infantil y con antecedentes familiares de Gilles de la Tourette, en comparación con pacientes con TOC sin antecedentes. Los autores sugieren que este subgrupo de pacientes tienen una actividad dopaminérgica diferente, o bien el balance de la actividad entre dopamina y 5-HT es diferente.

Se ha encontrado también evidencia contradictoria en los pacientes con TOC, en cuanto a la capacidad de captura de serotonina por las plaquetas y los sitios de unión para imipramina (Bastani, 1991, Vitiello, 1991).

Finalmente, se reportó un aumento de la actividad de la enzima pseudocolinesterasa en el suero de pacientes con TOC, comparados contra un grupo control (Aizenberg, 1989). Esto último debe ser tomado con cautela hasta que se replique en muestras más grandes.

Modelos Animales: Estos modelos han surgido de dos observaciones: la primera en donde conductas exageradas de limpieza (lamerse en perros, arrancarse plumas en aves y tricotilomanía es decir arrancarse los cabellos, en algunos monos) han sido hipotetizadas como probables modelos del TOC y, la segunda, en que además de la semejanza en las conductas, los sujetos responden favorablemente al tratamiento con clorimipramina (Rapoport, 1991). Desafortunadamente, hasta el momento, estos modelos animales no han generado más información.

Neuropsicología: El TOC ha sido estudiado con diferentes técnicas de diagnóstico, en busca de una correlación neuropatológica específica. Flor-Henry y cols., (1979) reportaron la presencia de un síndrome frontal que suponen pueda estar causado por una deficiencia en los procesos inhibitorios normales. Insel y cols. en 1983 no encontraron alteraciones en 18 pacientes con base en los resultados de varias pruebas psicológicas (La batería de Halsted-Reitan y el WAIS). Sin embargo, reportan alteraciones específicas en el desempeño del examen al tacto en la batería de Halsted; cuatro pacientes tuvieron puntuaciones significativamente menores en comparación a controles lo cual, asociado a un pobre desempeño no significativo en la resolución de las escalas de ejecución del WAIS, hacen suponer a los autores que existen deficiencias específicas en aquellas tareas donde se requiere la percepción de la orientación visuoespacial, lo cual es una función del hemisferio derecho. Otros hallazgos fueron: diferencias contra controles en el coeficiente verbal, y bajo desempeño en las tareas contra reloj del WAIS lo que se explica por la indecisión y lentitud marcada en estos pacientes. También reportaron alteraciones de los EEG, con un aumento inespecífico de actividad teta.

Behar y cols, en 1984, en un estudio en 17 adolescentes, reportaron un incremento en el tamaño de los ventrículos cerebrales y déficits en el aprendizaje de laberintos, lo que implica una incapacidad para rotar mentalmente en el espacio y seguir reglas

o patrones preestablecidos. Estos dos fenómenos no correlacionaron entre sí. Khanna en 1988, en una revisión de varios estudios sugiere la posibilidad de que algunos fenómenos de rumiación y lenguaje, vistos en el TOC, sean producto de disfunción en el hemisferio no dominante, lo que provoca mecanismos de compensación o liberación del hemisferio contralateral. Esta alteración, hace suponer la localización frontal en la que hay un relevo de la dominancia hemisférica. Hollander en 1990, reportó la presencia de anomalías denominadas signos neurológicos suaves, tales como: coordinación motora fina, movimientos involuntarios y funciones visuoespaciales; no obstante como menciona el autor, éstas no son suficientes como para definir como izquierda la lateralización de las funciones. En un número menor de pacientes, reportó dificultad para dibujar cubos lo que sugiere alteraciones hemisféricas derechas. Dichas alteraciones tuvieron una buena correspondencia con la intensidad del trastorno obsesivo y no se relacionaron con la intensidad de la depresión, que se presentó de manera frecuente en estos pacientes. Martinot y cols. (1990) comentan que la perseverancia y las conductas estereotipadas son indicativas de disfunción frontal. Reportan así, que los pacientes con TOC tuvieron un desempeño alterado en la prueba de Stroop, que es específica para las funciones frontales.

Los estudios neuropsicológicos aún no son contundentes, en cuanto a la identificación de un síndrome preciso acompañante al cuadro clínico de TOC. Por otro lado, existe una serie de hallazgos frecuentes, como son las alteraciones visuoespaciales y datos frontales, que aunque no definen un síndrome neuropsicológico específico, se encuentran consistentemente en los pacientes con TOC.

Genética del TOC: Existe evidencia, cada vez mayor, que los factores etiológicos responsables de algunas formas de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), El síndrome de Tourette (ST) y los Tics crónicos múltiples (TCM), son los mismos.

En la literatura se reportan una gran diversidad de hipótesis, que tratan de explicar la predisposición familiar a estos trastornos. y, en general, las investigaciones reportadas apoyan a la teoría genética (Jenike, 1989; Pauls, 1986²; Pitman, 1987). La frecuencia del TOC es significativamente mayor en parientes de pacientes con TOC que en la población en general (Jenike, 1989; Pitman, 1987, Rapoport, 1991, 51,53). Otro dato importante, consiste en la común descripción de TOC junto con ST y TCM (Pauls, 1981, 1986²; Pitman, 1987).

El ST es un trastorno caracterizado por tics motores involuntarios y vocalizaciones; tiene una prevalencia del 0.1 al 0.5 por mil y una proporción hombre:mujer de 3 a 1 (Karno, 1987). La naturaleza familiar de este síndrome ha sido notada desde su descripción original en 1825 (Robertson, 1989). Dentro de las familias de probandos con este trastorno, se pueden contar un número considerablemente mayor de parientes afectados al que se esperaría únicamente por azar; sin embargo, su modo de transmisión en todos los casos no parece ser uniforme. Un grupo de investigadores ha sugerido que ST es transmitido de manera autosómico dominante, considerando a TCM como una manifestación del mismo gen (Pauls, 1986¹).

El TCM se caracterizan por la presencia de tics vocales o motores, pero no ambos. Se piensa que tiene la misma proporción hombre:mujer que el ST, y una frecuencia en la población de hasta el 10% aproximadamente (Zausmer, 1987). Se sabe que existen diferentes factores etiológicos asociados con la expresión de los TCM; por ejemplo, datos de daño cerebral provocados por una condición neurológica subyacente o como una reacción directa al estrés. Las recientes investigaciones en el ST han sugerido que ésta condición no es más que una manifestación más grave de los TCM (Comings, 1987^{1,2}; Pauls, 1981, 1986¹). En estas condiciones, el tipo de herencia ligado al sexo se ha descartado, debido a la alta frecuencia de casos reportados con una transmisión de hombre a hombre. Por otro lado, se ha sugerido

un tipo de herencia multifactorial, donde a través de probandos mujeres se han detectado un alto número de parientes afectados; esto indicaría un umbral diferencial en cuanto a carga genética, dado que el sexo de la menor frecuencia del trastorno, debe de tener una mayor carga genética para pasar este umbral de afectación, y por lo tanto sus familiares tienen una probabilidad más alta de tener los genes predisponentes a la enfermedad (Devor, 1984; Pauls, 1981; Zausmer, 1987).

En lo que respecta a TOC, existen pocos estudios que indiquen que se pueda tratar de una entidad genética; sin embargo, dado la comorbilidad con las entidades anteriormente descritas (ST y TCM), se ha sugerido que la tríada (TOC, ST y TCM) constituyen parte de un mismo espectro, donde cada entidad representa variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada a través de los estudios de segregación en los que se estudia a familias de probandos tanto con TOC (Nicolini, 1991²) como con ST (Pauls, 1986¹) y los patrones de herencia encontrados son consistentes. Sin embargo, los estudios con probandos con TOC se han realizado en muestras pequeñas, por lo que resultaría importante replicar estos hallazgos en muestras más grandes.

El siguiente paso que daría una evidencia, por demás sólida, de que esta enfermedad está causada por un gen, sería la localización cromosómica de este mismo. Recientemente, gracias al avance en las técnicas de biología molecular, tenemos a nuestra disposición un gran número de marcadores genéticos, distribuidos a través de todo el genoma, con una resolución de aproximadamente 10cM (1cM= 1 millón de pares de bases). Por otro lado, gran cantidad de genes que codifican para diversas enzimas y receptores, (que resultan de interés dado su relevancia en las diferentes teorías de la fisiopatogenia de estas enfermedades han sido clonados, por ej. D2, D3, D4, 5HT2A, triptofano oxigenasa, tirosina hidroxilasa, monoaminooxidasa, etc.) (Comings, 1989, Nicolini, 1993²).

Estos elementos generan un terreno propicio para tratar de encontrar el gen que provoca esta triada patológica. En este sentido se han empleado dos estrategias principales. Los estudios de asociación y los de enlace génico. Por un lado, en los estudios de asociación alélica se trata de identificar genotipos específicos, que pudiesen estar confiriendo cierto riesgo de susceptibilidad a la enfermedad; aunque estos genes no sean necesarios ni suficientes para explicar la etiología del padecimiento.

Por otro lado, el objetivo de los estudios de enlace génico (linkage), es el tratar de establecer la probabilidad de que dos alelos (el alelo de la enfermedad y un alelo marcador) se segreguen juntos a través de las familias, basados en la hipótesis de que sus loci se encuentran muy cercanos uno del otro. Esta segregación conjunta, o en enlace, será significativamente mayor a la que se esperaría si estos genes no se encontraran muy cerca entre si. De este modo, si detectamos enlace génico entre un marcador genético y la enfermedad, la implicación es que se ha localizado al gen etiológicamente responsable del padecimiento. Sin embargo, este tipo de estudios (enlace génico), son mucho más difíciles de llevar a la práctica, y han generado resultados controversiales para las enfermedades mentales (Nicolini, 1993').

La significancia del enlace génico se calcula a través del índice Lod (del inglés, "log of the odds"). Este índice es el cociente resultante de la división de la probabilidad del trastorno en la familia bajo la suposición de que los genes se encuentran enlazados, lo que se calcula a distintas fracciones de la frecuencia de recombinación ó Theta (θ) que es una medida indirecta de la distancia entre los genes; entre la probabilidad del trastorno en la familia bajo segregación al azar ($\theta=0.5$). A este cociente se le calcula su logaritmo base diez, lo que permite sumar los índices obtenidos de diferentes familias a la misma frecuencia de recombinación.

El comité de mapeo del genoma humano ha establecido el nivel de significancia con

la obtención de un índice lod ≥ 3 , y el nivel de significancia para descartar enlace, a índice lod ≤ -2 (Emery, 1986).

Los marcadores genéticos más utilizados para propósitos de mapeo por medio de técnicas de biología molecular, son los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR). El estudio de mapeo cromosómico por medio de PLFR se puede realizar únicamente en familias que tengan cuando menos un hijo afectado y otro sano, de tal manera que su patrón de PLFR sirva como referencia para el análisis del ácido desoxiribonucleico (ADN) del resto de los familiares en estudio.

JUSTIFICACION

El conocimiento de las bases genéticas de una enfermedad es un punto fundamental para la valoración y tratamiento integral de un paciente. El saber la proporción de casos genéticos contra fenocopias (casos clínicamente iguales pero de origen diferente al genético), el poder estimar los riesgos de recurrencia en familiares y una vez localizado el gen, el poder ofrecer diagnóstico prenatal, constituyen una serie de intervenciones valiosas con el paciente, que sólo se pueden ofrecer si existe un conocimiento claro de la genética del padecimiento. Por otro lado, el encontrar el locus específico de una enfermedad, o bien genes asociados que confieran un mayor riesgo, llevará posteriormente a la clonación de estos genes (genética reversa), y al esclarecimiento de su función; lo que implica un avance importante en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y aumenta las probabilidades de diseñar terapéuticas mucho más efectivas. Adicionalmente, se trata de un estudio original, ya que hasta ahora no hay estudios de genética molecular en este padecimiento.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El presente proyecto está formado por cuatro fases, cada una de las cuales constituye una parte de un mismo protocolo general, donde se estudian a los mismos pacientes. De tal manera que las diferentes fases generan información independiente, (pero complementaria), del análisis genético de la enfermedad.

Las fases son las siguientes:

Fase I: Estudio Familiar: En este estudio se evaluaron psiquiátricamente a los familiares de primer grado de tres grupos de probandos (caso índice a través de quien una familia es reclutada); grupo 1-probandos con TOC; grupo 2-probandos con depresión mayor; y grupo 3-probandos sin diagnóstico psiquiátrico, hospitalizados en Institutos Nacionales de Salud (INNSZ y en el INCICH). Los probandos del grupo 1 y 2 fueron evaluados por el investigador principal (H.N.) y los familiares fueron evaluados por residentes del IMP, de manera ciega al diagnóstico de los probandos. El grupo 3, tanto probandos como familiares, fueron evaluados por un residente de tercer año de psiquiatría.

Las entrevistas de los probandos y todos los familiares de primer grado disponibles se hicieron de manera personal. La información en los familiares no disponibles se obtuvo de manera indirecta a través de sus familiares, empleando el mismo instrumento estructurado. Esta información se complementó por medio de entrevistas telefónicas, información por otros parientes que se consideraron confiables y por expedientes médicos (Andreasen, 1977).

Cuando el caso índice fue una persona mayor de edad, para la que no se disponía información de los padres, la información se obtuvo a partir de los hijos y en la tercera generación.

Posteriormente, se citó a todos los miembros disponibles de la familia, para ser evaluados de manera personal, y para la toma de muestras sanguíneas.

Fase II: Análisis de Segregación: En esta fase del estudio se analizan los familiogramas de las familias de los pacientes con TOC, especificando los diagnósticos obtenidos en los familiares y las características clínicas de los probandos, de modo tal que sea posible establecer de manera estadística, la presencia de algún tipo de herencia mendeliana.

Fase III: Estudio de simulación por computadora para la evaluación de la factibilidad de llevar a cabo un mapeo por "Enlace Génico" (Linkage). La significancia estadística del resultado de un estudio de enlace está usualmente resumida por el valor del índice lod máximo (del inglés logaritmo de las probabilidades, "log of the odds"), a cierta frecuencia de recombinación (probabilidad de que un gameto producido por un padre sea recombinante, o sea producto de un entrecruzamiento entre cromosomas). Tradicionalmente, esta frecuencia se simboliza por la letra griega Theta. Cuanto menor es esta frecuencia, cuanto menor es la distancia entre el gen responsable y el marcador polimórfico (Ott, 1992).

La estimación de Theta y las pruebas de las hipótesis de recombinación libre ($\Theta=0.5$, hipótesis nula) versus linkage ($\Theta<1/2$, hipótesis alternativa) son los objetivos de los estudios de linkage.

El índice LOD (Z) es el logaritmo de base 10 del siguiente índice: la probabilidad que un determinado arreglo entre el alelo del marcador y el alelo de la enfermedad se presente con una frecuencia de recombinación menor a 0.5, dividido por la probabilidad que esta misma situación se presente si la recombinación fuera libre (mayor ó igual a 0.5). El índice Lod sirve de medida al peso de los datos en favor

de la hipótesis de enlace.

Un abordaje muy interesante ante este problema son los estudios de simulación por computadora (Rice, 1990). Este tipo de estudios utiliza los datos procedentes de familias potenciales para estudios de enlace y permite correr el análisis de enlace génico con "Marcadores Polimórficos Simulados" (MPS), los cuales se computan en estrecho enlace con la enfermedad a estudiar. De tal manera, que los resultados obtenidos de este análisis serían los máximos a esperar, de darse esta situación en realidad.

Se consideraron candidatas para mapeo cromosómico, a todas aquellas familias que presentaron cuando menos dos sujetos afectados y la presencia de hermanos sanos; disposición para participación de ambos padres si el caso índice es joven y, de ser posible, la participación de la tercera generación. En estas familias el familiograma y las entrevistas estructuradas se extendieron, incluyendo también familiares de segundo grado, y se les tomaron muestras sanguíneas (30cc) a todos los sujetos disponibles.

Fase IV: Estudio de Asociación: En esta fase se compararan las prevalencias de los alelos de diferentes genes candidatos (importantes en el funcionamiento del SNC) entre los pacientes con TOC y 2 grupos de pacientes controles. **El grupo control (a)** estará formado por familiares sanos (sin diagnóstico psiquiátrico) de los probandos con TOC. **El control (b)** serán los probandos del grupo control 3 de la fase I.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio representa un riesgo mínimo para los pacientes, derivado de una venopunción que se les hará para la obtención de sangre de la cual se extraerá el ADN. A todos los sujetos participantes se les pidió dar su consentimiento,

previamente informados de los objetivos del estudio. Por otro lado, este proyecto fué aprobado por el comité de investigación y ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría en junio del año 1992.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

- 1) Describir la frecuencia de trastornos psiquiátricos en los familiares de pacientes obsesivos-compulsivos, estudiados en el Instituto Mexicano de Psiquiatría (Fase I)
- 2) Determinar el tipo de herencia para la forma genética del TOC (Fase II).
- 3) Hacer un estudio de simulación por computadora, para evaluar la factibilidad del mapeo cromosómico por medio de la técnica de enlace génico, en aquellas familias con una alta frecuencia del padecimiento (Fase III).
- 4) Estimar si existe alguna asociación entre alelos de genes candidatos y el TOC (Fase IV).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Describir fenomenológicamente a una muestra de pacientes con TOC en México.
- 2- Tratar de establecer correlaciones entre variables clínicas y genotipos moleculares.

MÉTODOS

Población a estudiar (Fase I, II, III y IV): Los casos de TOC seran definidos como todos aquellos pacientes que reúnan los criterios del DSM-III-R para TOC, considerando de manera separada y, como no excluyente al diagnóstico de TOC, la presencia de ST y TCM. La obtención de los pacientes se hizo a través de la división de investigaciones clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría, reclutándose a todo paciente visto, tanto en las áreas de consulta externa y hospitalización, previo consentimiento de su médico tratante.

Todos los sujetos y familiares que se consideraron para participar, firmaron una hoja de consentimiento. A los sujetos menores de edad, este consentimiento fué otorgado por los padres. Los diagnósticos se realizaron por medio de una entrevista estructurada (DIS) (Caraveo, 1991), un instrumento de tamizaje de psicopatología para niños (Gómez, 1993), y el criterio clínico de dos psiquiatras, con base en el DSMIII-R (American Psychiatric Association, 1987).

La evaluación clínica adicional a la entrevista estructurada de los probandos y de los familiares que reúnan criterios para TOC, ST ó TCM, consistirá en la aplicación de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo (EYBOC)(Goodman, 1989) versión en español (Nicolini, 1991¹); y la escala de evaluación global de tics y Tourette (Harcherich y cols. J Am Acad Child Psych 23;29, 153-160, 1984).

Todos los evaluadores clínicos fueron psiquiatras y recibieron un breve curso de entrenamiento para la aplicación de los instrumentos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Fase I Casos:

Criterios de inclusión: pacientes con TOC y todos sus familiares de primer grado disponibles que acudan al IMP (grupo 1).

Criterios de exclusión: se rehusen a participar

Criterios de eliminación: Pacientes con diagnósticos psiquiátricos concomitantes, excepto: depresión, ST y TCM.

Fase I Controles: (grupo 2 y 3)

Criterios de inclusión del grupo 2: Pacientes con depresión mayor unipolar, de acuerdo a los criterios del DSMIIR hospitalizados en el IMP y a todos sus familiares de primer grado disponibles (Grupo 2).

Criterios de exclusión: se rehusen a participar

Criterios de eliminación: que presenten, concomitante a la depresión, diagnóstico de TOC.

Criterios de Inclusión del grupo 3: En el INNSZ, pacientes mayores de 30 años, hospitalizados en el servicio de gastroenterología con el diagnóstico de cirrosis hepática no alcohólica, sin patología psiquiátrica de eje I del DSMIIR (de acuerdo al personal no psiquiátrico del hospital) y que sus familiares de primer grado acepten participar en la entrevista. En el INCICH; pacientes mayores de 30 años, hospitalizados por cualquier motivo, sin patología psiquiátrica de eje I del DSMIIR (de acuerdo al personal médico no psiquiátrico del hospital) y que su condición física les permita participar en la entrevista y donar 30cc de sangre (ambos grupos formaran el grupo control con población general de pacientes médicamente enfermos grupo 3)

Criterios de Exclusión: se rehúsen a participar.

Criterios de eliminación: Cualquier diagnóstico de eje I del DSM-IV-R.

Fase II: Únicamente se aplica a casos.

Criterios de inclusión: igual que fase I, grupo 1.

Criterios de exclusión: igual que fase I, grupo 1.

Criterios de eliminación: igual que fase I, grupo 1.

Fase III

Criterios de inclusión: pacientes con TOC con cuando menos 2 familiares de primer grado afectados.

Criterios de exclusión: Rehúsen a participar.

Criterios de eliminación: presencia de TOC en ambos padres.

Fase IV:

Casos: Criterios de inclusión: Igual que en fase I, grupo 1. Criterios de exclusión: igual a fase I, grupo 1.

Criterios de eliminación: igual a fase I, grupo 1.

Controles: Criterios de inclusión, grupo (a): Ser familiar en primer grado, sin patología psiquiátrica de un probando con TOC; ser mayor de 30 años.

Criterios de exclusión, grupo (a): no deseo de participar, ser menor de 30 años.

Criterios de eliminación, grupo (a): presencia de cualquier diagnóstico del eje I del DSM-IV-R.

Criterios de inclusión, grupo (b): Igual a fase I, grupo 3.

Criterios de exclusión, grupo (b): igual a fase I grupo 3.

Criterios de eliminación, grupo (b): igual a fase I grupo 3.

PROCEDIMIENTO

Para el análisis de los polimorfismos de ADN, se tomaron muestras sanguíneas (30ml/persona) en tubos de 10 ml tipo vacutainer, conteniendo anticoagulante (citrato ó en su defecto heparina). Posteriormente, se congelaron las muestras a -80°C en un ultracongelador tipo Revco, donde se almacenaron hasta ser procesadas para la extracción del ADN.

Extracción del ADN: De las muestras congeladas se descongelaron a temperatura ambiente, para posteriormente hacer un lisado de la sangre total, por medio de la solución lítica de Bell; después se centrifugaron a 2500 rpm por 10 min a 4°C , se descartó el sobrenadante y se repitió la operación 2 veces más; se agregó amortiguador NE con 0.5mg de proteinasa K, incubándose las muestras por 12hs a 37°C . Al siguiente día se realizaron 3 extracciones con fenol y cloroformo y finalmente se precipitó el ADN con la adición de una sal (acetato de amonio 7.5M) y etanol frío, transfiriéndose el ADN a un tubo con 1ml de TE-4, almacenándose a -4°C hasta su uso posterior. La medición de la concentración del ADN se hace con un fluorómetro, que es el método más exacto para su determinación. Este paso es de importancia, ya que en cada gel se utilizan 10 μg de ADN, y dado que el mapeo requiere de numerosos geles para hibridizar con las distintas sondas, es importante conocer la concentración exacta y así obtener una eficiencia máxima.

Southern Blot: El ADN es digerido por medio de endonucleasas de restricción, utilizando la específica de acuerdo a la sonda de ADN con la cual se piensa hibridizar posteriormente. Las digestiones con estas enzimas varían en condiciones (tiempo de digestión, temperatura, cantidad de enzima) de acuerdo a la enzima empleada. Una vez finalizada la digestión, se verifica visualizando una pequeña muestra del ADN, teñido con un colorante fluorescente que se une específicamente

a ADN (Bromuro de etidio), después de una separación electroforética en un gel de agarosa. Si la digestión fué exitosa, la muestra completa, junto con marcadores de peso molecular, se separan en un gel de agarosa horizontal al 1%, en amortiguador Howley's 1X, durante 18hs aprox. Se tiñe el gel con bromuro de etidio y se le toma una fotografía, del gel al ser transiluminado por luz ultravioleta, donde aparte de verificar la migración del ADN, se estiman en base a los marcadores de peso molecular, el tamaño en kilobases de las bandas que aparecerán en la autoradiografía, posteriores a la hibridización con la sonda de ADN radioactiva. Después de la fotografía el ADN en el gel es desnaturalizado con 5M NaCl y 5M NaOH y luego neutralizado con Tris 2M y 5M NaCl, lo que hace mas eficiente la transferencia. Posteriormente el gel se pone sobre papel filtro en una cubierta de vidrio, sobre un recipiente con amortiguador de transferencia 10X SSC, de tal manera que el amortiguador entre en contacto con el gel y que por capilaridad el ADN sea transferido a una membrana, compuesta de Nylon y nitrocelulosa colocada sobre el gel. Sobre de esta membrana se pone papel filtro y toallas de papel absorbente para propiciar la subida del amortiguador por capilaridad a través del gel, llevando consigo el ADN a la membrana donde va a permanecer, conservando el mismo patrón de electroforesis. El proceso de transferencia toma 24hs aproximadamente. La membrana se lava con 2X SSC, y el ADN se inmoviliza a la membrana homeándose al vacío por 1h a 80°C, terminado este, se fija por medio de luz ultravioleta con un aparato de "Cross-Linking".

Aislamiento, marcaje radioactivo de la sonda e hibridización : Las sondas de ADN son obtenidas de dos fuentes principales: directamente de la persona que las clonó ó bien del American Type Culture en los Estados Unidos. Las sondas son distribuidas en plásmidos purificados ó en plásmidos dentro de *E.coli*. Si la sonda está en plásmido purificado se tiene que aislar del ADN del plásmido, por medio del Kit "Gene Clean", requiriendo menor trabajo experimental. Si la sonda es enviada

en *E.coli* conteniendo plásmido, primero hay que crecer las células (amplificación), y después aislar el ADN del plásmido, que es un proceso experimental complicado y laborioso, para después seguir los mismos pasos que en el proceso anterior. La ventaja de esta última forma es la cantidad de la sonda que se obtiene, de alrededor de 500 µg, a partir de 4 litros de cultivo. Esto es una ventaja relativa ya que la cantidad de sonda que se requiere para el marcaje radioactivo es de alrededor de 100pg de ADN. El marcaje radioactivo se hace por el método de "Random Priming" (kit de Bhoering.Manheim.), junto con el radioisótopo dNCTP-P³², del que se utilizan 50 uCi, por reacción, suficiente para una hibridización, a una actividad específica de 1×10^9 cpm.

Antes del proceso de hibridización, la membrana es prehibridizada para evitar la unión inespecífica, por medio de 20X SSC, solución de Denhardt y esperma de salmón, incubándose por 2 hrs a 60°C, posteriormente, la membrana se pone dentro de una bolsa de plástico con la solución de hibridización, que contiene: la sonda radioactiva, 5M NaCl, 5M NaOH, esperma de salmón, HCl, 20X SSC, H²O, 20% SDS y solución de Denhardt. Se deja incubando 24hs a 65-70°C, después se lava la membrana a concentraciones decrecientes de SSC y SDS, e incrementos en temperatura, (25,37 y 65°C). Terminados los lavados, se verifica la actividad radioactiva de la membrana, utilizando un contador Geiger, valorando si es necesario otra serie de lavados; si no es así, se coloca la membrana a exponer durante 24 a 48hs con película de rayos X, utilizando 2 pantallas intensificadoras, dentro del congelador tipo Revco a -80°C. Se revela la placa fotográfica en el cuarto oscuro y se determinan los pesos moleculares de las bandas encontradas, de acuerdo a una curva estándar hecha en base a la fotografía del gel con los marcadores de peso molecular

RESULTADOS

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

Se reclutaron 70 probandos con el diagnóstico de TOC, a partir de 3522 pacientes psiquiátricos vistos en el Instituto (0.5%) durante un período de 36 meses. El intervalo de edad fué de 16 a 65 años, con un promedio de 36.9 ± 7.5 años y una proporción de sujetos masculinos/femeninos de 30/40. El número de años promedio de escolaridad fué de 12.2 ± 4.9 , con un intervalo de 1 a 25 años de educación. La edad promedio de inicio de la enfermedad fué de 23 ± 8.6 años, con un intervalo de 7 a 40 años. El puntaje total promedio de la escala Y-BOC fué 24.8 ± 7 ; con un promedio de la subescala de obsesiones de 12.5 ± 3.8 y de 12.5 ± 4.2 , para la subescala de compulsiones.

Otros diagnósticos o condiciones comórbidas encontradas en los probandos, fueron las siguientes: 25 pacientes con depresión (36%); 16 pacientes con anomalías neurológicas (cualquier signo de deterioro neurológico detectado por pruebas neuropsicológicas, EEG y TAC) (23%); 7 con intentos suicidas previos (10%); 5 víctimas de abuso sexual (7.14%); y 9 con tics (12.8%).

Existió una diferencia, dependiente del sexo, en cuanto al tipo de obsesiones y compulsiones. Los hombres presentaron una mayor frecuencia de obsesiones sexuales y las mujeres presentaron una mayor frecuencia de obsesiones de simetría. Noventa y seis por ciento de los probandos provenían de padres mexicanos y 89% con padres y abuelos mexicanos. Noventa y cinco por ciento vivían dentro del área de la ciudad de México. La distribución por clases socioeconómicas (definidas por el servicio de trabajo social psiquiátrico del IMP) fué la siguiente: 70% clase media,

8% clase alta y 22% clase baja.

Fase I Estudio Familiar:

Todos los familiares de primer grado disponibles se entrevistaron directamente. El resto de la historia familiar se recopiló de manera indirecta, a través de los familiares, expedientes médicos y llamadas telefónicas. En el grupo 1 (probandos con TOC) se entrevistaron directamente 74 de 268 familiares (28%); el 80% del total de los familiares eran adultos y el 20% eran niños. En el grupo 2 (probandos con depresión): fueron 24 probandos y 200 familiares de primer grado. El 32% de los familiares se entrevistó directamente (n=64), y el 18% eran niños (n=36). En el grupo 3 (probandos sin diagnóstico psiquiátrico), fueron 39 probandos con 309 familiares. De estos, el 23% se entrevistaron directamente (n=71), y el 16% eran niños (n=49).

Veintiuno de los 70 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para TOC; 9 de estos sujetos con historia familiar positiva también presentaron tics. Trece de los 70 probandos (18.6%) tuvieron historia familiar positiva para tics, y 8 de los 9 probandos con historia familiar positiva para tics también tenían historia familiar positiva para TOC.

Los probandos con historia familiar positiva presentaron una edad de inicio significativamente menor que la de los probandos sin historia familiar ($t=-2.67$, $df=25$, $F=1.216$, $p=0.024$). Ninguna otra variable (por ej. edad, sexo, puntaje del Y-BOCS, historia de abuso sexual, intentos suicidas o daño neurológico), resultó diferente entre los probandos con y sin historia familiar.

Las comparaciones de las distintas frecuencias de trastornos psiquiátricos entre los familiares de los tres grupos, junto con las cifras para población general en los

8% clase alta y 22% clase baja.

Fase I Estudio Familiar:

Todos los familiares de primer grado disponibles se entrevistaron directamente. El resto de la historia familiar se recopiló de manera indirecta, a través de los familiares, expedientes médicos y llamadas telefónicas. En el grupo 1 (probandos con TOC) se entrevistaron directamente 74 de 268 familiares (28%); el 80% del total de los familiares eran adultos y el 20% eran niños. En el grupo 2 (probandos con depresión): fueron 24 probandos y 200 familiares de primer grado. El 32% de los familiares se entrevistó directamente (n=64), y el 18% eran niños (n=36). En el grupo 3 (probandos sin diagnóstico psiquiátrico), fueron 39 probandos con 309 familiares. De estos, el 23% se entrevistaron directamente (n=71), y el 16% eran niños (n=49).

Veintiuno de los 70 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para TOC; 9 de estos sujetos con historia familiar positiva también presentaron tics. Trece de los 70 probandos (18.6%) tuvieron historia familiar positiva para tics, y 8 de los 9 probandos con historia familiar positiva para tics también tenían historia familiar positiva para TOC.

Los probandos con historia familiar positiva presentaron una edad de inicio significativamente menor que la de los probandos sin historia familiar ($t=-2.67$, $df=25$, $F=1.216$, $p=0.024$). Ninguna otra variable (por ej. edad, sexo, puntaje del Y-BOCS, historia de abuso sexual, intentos suicidas o daño neurológico), resultó diferente entre los probandos con y sin historia familiar.

Las comparaciones de las distintas frecuencias de trastornos psiquiátricos entre los familiares de los tres grupos, junto con las cifras para población general en los

Estados Unidos (Karno et al. 1988), se presenta en la Tabla I.

La frecuencia de TOC en los familiares de primer grado de probandos con TOC, resultó significativamente mayor contra los 2 grupos de estudio y el de la población general. Por otro lado, el grupo de pacientes con depresión presentó una mayor frecuencia de familiares afectados por depresión.

Fase II. Análisis de Segregación.

Del total de las familias estudiadas (n=61) se dividieron de acuerdo a la presencia de un padre afectado con el padecimiento. No se estudiaron a las 70 familias en vista de que en 9 de ellas no se contaba con información suficiente.

Padres	Familias (n)	Total de hermanos (h)/ afectados (a)
Normal x Normal	51	193/4 (2%)
Normal x Afectado	10	51/15 (29%)
Total	61	244

El análisis de segregación verifica de manera estadística las hipótesis de herencia mendeliana por un solo gen; es decir el tipo autosómico dominante y el autosómico recesivo. El tipo de herencia ligado al sexo se descartó clínicamente, en vista de la transmisión de padre a hijo observada en varias familias. El programa estadístico empleado para este análisis fue "SEGRAN" (Morton, 1955). Este programa permite calcular, de manera simultánea estimaciones de la máxima probabilidad de ser seleccionado (p_i), la proporción de casos esporádicos (X), y el índice de segregación (p'). Dicho índice se calcula a partir de la proporción de hermanos afectados contra no afectados por cada familia, tomando en cuenta el tamaño de la familia y si alguno de los padres presenta la enfermedad. La probabilidad de los

datos se calcula y se compara contra la estimación de cada modelo mendeliano ($p'=0.5$ para el dominante y $p'=0.25$ para el recesivo).

El índice de segregación obtenido para nuestros datos fué de $p'=0.33 \pm 0.16$ en las familias sin padres afectados y en las familias con un padre afectado fué de $p'=0.39 \pm 0.14$.

De acuerdo a estos datos, ninguno de los modelos pudo ser excluído de manera significativa, al compararse a los mendelianos. Sin embargo, para las familias con un padre afectado, el índice p' correspondería al modelo dominante, si asumimos una penetrancia del 80%, ($0.5=100\%$ penetrancia; $0.45=90\%$ penetrancia; $0.40=80\%$ penetrancia).

Fase III Estudio de simulación por enlace génico.

Del total de los probandos estudiados, únicamente ocho tenían familias que llenaban los criterios de selección, para el estudio de enlace génico (Fig. 1).

Las familias fueron analizadas por medio del cálculo del índice Lod, a las estimaciones convencionales de la frecuencia de recombinación (0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4).

Estos cálculos fueron realizados por medio del programa computacional LINKAGE (donado al Dr. Nicolini por el Dr. J.Ott).

A las familias seleccionadas se les practicaron varios análisis, los cuales se ilustran en las tablas 2 a la 6.

En las tablas 2, 3 y 4 se presentan los resultados de las familias analizadas bajo tres diferentes estimaciones de la penetrancia (porcentaje de individuos que manifiestan el fenotipo entre el número total de individuos que son portadores del gen) y se asumió un conocimiento del genotipo para el MPS en el 100% de los sujetos. En las tablas 5 y 6 se presentan los resultados de las familias analizadas bajo los siguientes parámetros: una penetrancia del 80%, y el conocimiento del genotipo para

el MPS en el 75% y 50% de los sujetos, respectivamente.

Se determinó al azar, en cuales sujetos se desconocía el genotipo. En situaciones reales, el desconocimiento de los genotipos se puede dar por diversas razones, como: que los sujetos se negarán a participar, pérdida de la muestra de ADN, cantidad insuficiente de ADN, etc.

Empleamos únicamente un valor de la penetrancia, en la estimación de los índices Lod con desconocimiento de genotipos; debido a que, de acuerdo a información anterior, obtenida en el análisis de segregación, la penetrancia que mejor encaja en las familias de sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo es la de 80%.

Las características del "Marcador Polimórfico Simulado" (MPS), fueron las siguientes: un sistema de dos alelos, cada uno con una frecuencia del 50%, distribuidos normalmente en la población y en equilibrio de Hardy-Weinberg; es decir, bajo condiciones de uniones entre sujetos al azar, y ausencia de fuerzas tales como mutación, de tal manera que, las frecuencias de los genotipos en la población depende únicamente de la frecuencia de los genes.

Uno de los alelos del MPS siempre se cosegregó de manera conjunta con el alelo mutado de la enfermedad. Para la enfermedad, los parámetros del alelo mutado fueron los siguientes: frecuencia del alelo mutado del 2% (tomada de la frecuencia de la enfermedad en la población (Karno, 1987).

Las ocho familias estudiadas alcanzaron un índice Lod total superior a 3, independientemente de los valores de la penetrancia, y siempre cuando la frecuencia de recombinación fuese menor a 0.4. Únicamente en el análisis donde consideramos una penetrancia del 80% y un porcentaje de genotipos conocidos en

solo el 50% de los sujetos estudiados, el índice Lod fué superior a 3, sólo hasta una frecuencia de recombinación del 0.1.

Fase IV. Estudio de Asociación con genes candidatos.

En esta sección se presentan los resultados de un estudio de Asociación de la enfermedad obsesiva-compulsiva con los genotipos moleculares de los receptores D2, D3, D4 a dopamina y del receptor 5HT-2-Ia a serotonina.

De los 70 pacientes con TOC, se obtuvo ADN en 67, y en 54 individuos del grupo control, incluyendo a los familiares sanos de los pacientes obsesivos (n=16/54), de manera que el sesgo de las diferencias étnicas se redujera.

Las frecuencias de los alelos y genotipos para los genes D2, D3, D4, y 5HT2a, de los pacientes TOC, comparadas contra las frecuencias en los controles, se presentan de la Tabla 7 a la 10. Cada una de las tablas corresponde a los resultados por cada uno de los genes estudiados. Como se podrá observar el número de sujetos tanto casos como controles varía en cada tabla, lo que dependió del éxito para cada experimento en la tipificación de los genotipos moleculares.

Para el receptor D3, D4 y 5HT1A no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Sin embargo, para el gen del receptor D2 a dopamina se encontró una diferencia significativa en relación al grupo control (OR= 2.44+/-; 95% C.I.=1.03-5.83, Chi cuadrada con corrección de Yates=3.30; p=0.069), en donde el genotipo A2A2 confiere un riesgo mayor para el padecimiento. De manera adicional, se analizó si aquellos sujetos obsesivos que

fueron homocigotos para el alelo A2, presentaban diferencias contra aquellos sujetos obsesivos portadores del alelo A1. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las siguientes variables estudiadas: edad de inicio, severidad del padecimiento (medido por la escala de Yale-Brown), e historia familiar.

Por otro lado, en el caso del receptor D4 a dopamina aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles al subdividir a los pacientes obsesivos, de acuerdo a diferentes variables clínicas como fueron: edad de inicio, severidad, historia familiar y la presencia de tics. Sin embargo, aquellos TOC con la presencia de tics (12/61), al ser comparados contra aquellos TOC sin la presencia de tics (49/61) encontramos una diferencia estadísticamente significativa donde los TOC con tics tenían una frecuencia mayor del alelo 7 (Prueba de chi cuadrada con corrección de Yates= 4.66, $p=0.03$), mientras que los TOC sin tics tenían una frecuencia mayor del genotipo 4,4 (Prueba de chi cuadrada con corrección de Yates= 4.04, $p=0.02$) (Tabla 11).

Finalmente, aquellos pacientes TOC, con historia familiar positiva, presentaron una menor frecuencia del alelo 2 para el gene del receptor a dopamina DRD3, comparados contra aquellos TOC sin historia familiar (prueba de chi cuadrada con corrección de Yates= 4.05, $p=0.04$) Tabla 12.

DISCUSION

Las bases genéticas del trastorno obsesivo compulsivo han sido poco estudiadas hasta el momento actual. La evidencia principal de la genética de este padecimiento ha surgido de los estudios en familiares y en menor grado de algunos pocos reportes en estudios de gemelos y análisis de segregación. Hasta ahora no se han realizado estudios de adopción y los estudios moleculares y de enlace génico están dando inicio.

En lo que respecta a la información recopilada a través de los estudios en familias, la gran mayoría encuentra que existe una mayor frecuencia de familiares de pacientes con TOC, que los esperado para las tasas poblacionales y de igual modo aparece esta diferencia al comparárseles contra grupos control (Lewis, 1936; Brown, 1942; Rudlin, 1953; Kringlen, 1965; Lo, 1967; Rosenberg, 1967; Rasmussen, 1986; Pitman, 1987; McKeon, 1987; Swedo, 1989; Riddle, 1990; Lenane, 1990; Black, 1991; Bellodi, 1991 and Pauls, 1995). Sin embargo, es necesario mencionar que la mayoría de estos estudios, a excepción de los realizados a partir del año de 1991 a la fecha, emplean como estrategia metodológica la historia familiar (que consiste en la obtención de manera indirecta a través del probando, de la información clínica en los familiares), en lugar del método de estudio familiar (consistente en la entrevista directa por el clínico de los familiares del probando), e incluso en algunos de los primeros estudios la información clínica se recopiló sin la ayuda de las entrevistas estructuradas, basadas en los diagnósticos de sistemas clasificatorios de las enfermedades psiquiátricas ampliamente aceptados como el DSMIIR.

Ahora bien, a pesar de estas diferencias metodológicas, sólo dos reportes de los

mencionados anteriormente (Rosenberg et al. 1967, and McKeon, 1987), no contienen un aumento significativo en la frecuencia del padecimiento, entre los familiares de primer grado de sujetos con el TOC. En nuestro estudio, los datos corresponden a lo reportado en la literatura, y cabe mencionar que la metodología que se siguió es la que se considera de mayor valor en la actualidad, es decir, el método de estudio familiar, basando los diagnósticos en sistemas clasificatorios ampliamente aceptados. En este sentido, llama también la atención la concentración de la mayoría de los casos identificados de tics en las familias con historia familiar positiva para el TOC, lo que sustenta la idea de que ambos padecimientos pudieran formar parte de un mismo espectro diagnóstico. También los pacientes con antecedentes familiares de TOC presentaban una edad de inicio del padecimiento menor, que aquéllos sin antecedentes familiares. Este hecho es frecuente en las enfermedades genéticas, en donde los padecimientos presentan ya sea una mayor severidad o un inicio muy temprano (Ott, 1992).

Por otro lado, de la información proveniente de los estudios en gemelos (Pauls, 1992, Rasmussen, 1993), en general se puede concluir que apoyan la hipótesis de que el TOC es un padecimiento que se hereda, ya que la concordancia entre los gemelos monozigóticos es mayor que la de los dizigóticos. Aunque es necesario mencionar que esta información proviene de muestras pequeñas.

En relación a la información conceniente al modo de herencia del TOC, por medio del análisis de segregación ha sido muy escasa. Este tipo de análisis se ha llevado a cabo en familias seleccionadas, a través de pacientes con Gill's de la Tourette concluyendo que la teoría mas viable es que este padecimiento, lo mismo que el TOC y los tics, formen parte de un mismo espectro de enfermedad y que se transmite de modo autosómico dominante con penetrancia reducida (Pauls et al. 1981, 1986¹, 1986²). En un estudio previo, nuestro grupo confirmó este hallazgo,

pero empleando pacientes TOC de inicio en la infancia como probandos, en una muestra de 24 familias (Nicolini et. al. 1991¹).

En el presente estudio, los datos obtenidos a partir de las 61 familias estudiadas sugieren la presencia nuevamente de un gen autosómico dominante de penetrancia reducida. El valor del índice de segregación en las familias, con un padre afectado, se acerca al valor esperado de 0.5 en una herencia autosómica dominante; si es que asumimos una penetrancia del 80%. Al examinar algunos otros de los árboles genealógicos en donde habían otros familiares de segundo grado afectados, éstos provenían siempre del mismo lado de la familia que la del padre afectado. De manera adicional y puesto que estamos tratando con una enfermedad de una alta frecuencia en la población general, es importante tener en cuenta la posibilidad no desdeñable de fenocopias (el mismo cuadro clínico pero que su etiología no es genética).

Sin embargo, es importante resaltar que este es el primer análisis de segregación para una muestra de 61 casos con TOC, en donde estos han sido los probandos.

La genética de la actualidad es la llamada "genética reversa" o "clonación posicional" donde es posible iniciar la búsqueda de las mutaciones directamente en los genes y no a través de sus productos como era la manera tradicional (Nicolini, 1989). De esta manera, es posible iniciar la investigación del defecto genético a través del mapeo cromosómico de los genes involucrados en la susceptibilidad de las diversas enfermedades y, una vez localizados, clonarlos y estudiar sus productos, con el consecuente mejor entendimiento de la etiología, lo que repercutirá, a su vez, en el diseño de mejores herramientas terapéuticas (Nicolini, 1993¹).

La década de los años ochenta ha sido testigo de la explosión de la biología molecular dentro del campo de la clínica médica (Nicolini, 1993²). Este significativo hecho ha generado una gran cantidad de conocimiento fundamental

dentro de la etiopatogenia de un número importante de enfermedades.

Como ejemplos basta mencionar el caso de la fibrosis quística, donde gracias a este desarrollo teórico-tecnológico sabemos que la base molecular de esta enfermedad se encuentra en los canales de cloro del epitelio pulmonar. Otro ejemplo es la Distrofia muscular de Duchenne, que hasta hace pocos años se refería en los libros médicos como de etiología desconocida. Ahora sabemos, que la enfermedad está causada por una mutación en el cromosoma X, en un gen que codifica para una nueva proteína llamada distrofina (Nicolini, 1993², 1994¹, Salamanca, 1990).

Es importante recordar que el método de enlace génico es una prueba paramétrica, por lo que los resultados dependen de la manera en como se han especificado dichos parámetros y si estos coinciden con los verdaderos mecanismos de herencia del TOC.

De hecho, se ha sugerido que la causa por la cual se han obtenido resultados contrarios y no reproducibles, en los estudios de mapeo de los genes para la esquizofrenia y los trastornos afectivos, recae en la inadecuada especificación de los parámetros empleados en el análisis del enlace génico (Kelsoe, 1989).

Los datos analizados en este trabajo, nos indican que las familias estudiadas son útiles para llevar a cabo estudios de enlace génico. Adicionalmente, el desconocimiento del genotipo molecular, hasta en el 50% de los sujetos, aún nos permite evidenciar el enlace con la restricción de una frecuencia de recombinación del 0.1.

La gran variabilidad que existe en los valores de dichos parámetros pueden limitar la potencia de las estimaciones, por lo que frecuentemente es difícil de generalizar los resultados de estudios de "linkage". Una explicación que no hemos considerado, para la no-reproducibilidad de los resultados de los estudios de enlace génico, es la de la heterogeneidad genética (existencia de varias formas genéticas con un fenotipo clínico idéntico).

Si solamente una parte de las familias que tienen la enfermedad están enlazadas con el marcador, entonces el índice Lod total estaría compuesto por familias con contribución positiva y otras con contribución negativa, para los datos en favor al "linkage". En este punto sería importante separar a dichas familias (enlazadas y no enlazadas) y tratar de buscar diferencias clínicas en la enfermedad, o bien reunir una muestra mayor de familias con el enlace positivo entre el marcador y la enfermedad. Otra explicación para la no reproducibilidad, es el alto número de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad).

En trastornos psiquiátricos, la información clínica varía mucho entre los pacientes, tanto por la gran variedad de la sintomatología, edad de inicio variable y manera de recolección de los datos, ya que en algunos casos los diagnósticos no se basan en información por entrevista directa (Nicolini, 1994²). Estos problemas pueden provocar falsos negativos, como serían aquellos pacientes en quienes no se reconoce que padecen la enfermedad, o bien los que la han padecido en algún momento de su vida.

Las estrategias que se están empleando en el presente, para tratar de solucionar estos problemas son: análisis de pares de familiares y pares de hermanos afectados, donde se necesitan muestras considerables, pero donde no es necesario la especificación de varios de los parámetros tal como el modo de herencia, o el número de fenocopias (Baron, 1994).

De manera adicional, se sabe que el método de "pares de hermanos", el cual consiste en que cada par compartirá la mitad de su material genético, es capaz de detectar el efecto de un solo gen, aún cuando estén interactuando otros genes o bien condiciones ambientales. Es necesario hacer mención del reciente trabajo publicado por Hammer y cols. (1993), en donde empleando esta estrategia metodológica y en una muestra no tan grande, fueron capaces de localizar un gen que confiere una importante susceptibilidad genética para el desarrollo de la homosexualidad

masculina.

Algunas otras metodologías en desarrollo, por ejemplo el análisis de la transmisión de las enfermedades psiquiátricas bajo modelos mas complejos de herencia, como "linkage" con dos loci principales, o genes modificadores en otros cromosomas o bien un mapa del genoma con una resolución mayor a la ya alcanzada, pueden tener un favorable impacto en el área (Nicolini, 1994²).

Todos estos métodos, aunados a los estudios de simulación por computadora, serán de gran utilidad para la mejor selección e implementación de las herramientas necesarias, en la detección de los genes responsables de la susceptibilidad a enfermedades mentales como el trastorno obsesivo-compulsivo.

Estudios Moleculares: Hasta donde conocemos, en el momento actual solo existe un reporte en donde se ha estudiado por medio de técnicas de biología molecular un gen en el TOC (Novelli et al. 1994). En este trabajo, se reportó la estructura de tres exones del gen del receptor D2 a dopamina en 45 pacientes con TOC. Los autores no encontraron ninguna alteración en estos pacientes.

En el presente reporte tampoco encontramos ninguna asociación para tres de los genes estudiados, dos del sistema dopaminérgico (D3 y D4) y uno del sistema serotoninérgico (5HT2A), al comparar los pacientes TOC contra controles. Sin embargo, encontramos una asociación significativa con el receptor D2 a dopamina. El Gen D2 ha llamado la atención en la literatura científica debido a la controversia que se originó con los trabajos de Blum y cols. (1990,1991), quienes mostraron una prevalencia mayor del alelo A1 generado por la enzima de restricción *TaqI*, en los pacientes alcohólicos al ser comparados contra un grupo control.

Empleando esta misma estrategia, algunos otros estudios han reproducido este hallazgo (Parsian et al., 1991 ; Comings et al., 1991; Amadeo et al., 1993), mientras que otros han fallado (Bolos et al., 1990; Gelemtter et al., 1991; Schwab et al., 1991;

Cook et al., 1992; Goldman et al., 1992; Turner et al., 1992). Estos datos se han analizado y criticado de forma acumulada (Gelernter et al., 1993; Baron, 1993; Pato et al., 1993), sin que hasta el momento se haya establecido una clara tendencia. Por otro lado, algunas anormalidades en la neurotransmisión dopaminérgica se han reportado en diferentes condiciones psiquiátricas, incluyendo a la esquizofrenia, trastorno por déficit de atención, síndrome de Tourette, autismo, adicciones, y enfermedad de Parkinson (Comings et al. 1990,1991, Young et al. 1984, Glowinski et al. 1984).

Comings y cols. (1991) reportaron una mayor frecuencia del alelo A1 en una muestra de varias patologías psiquiátricas, donde incluían alcoholismo, síndrome de Tourette, autismo, y trastorno por déficit de atención. Dicho autor propone que, en vez de que existan diferentes genes, cada uno causando un trastorno psiquiátrico en particular, existen relativamente pocos, pero importantes genes, que predisponen a un espectro inter-relacionado de diferentes patologías psiquiátricas, que comprenden impulsividad, agresividad, adictividad, compulsividad y afectividad.

Otros genes del sistema dopaminérgico han sido evaluados en el síndrome de Tourette, aunque hasta el momento no se han descrito hallazgos positivos, ni en enlace génico, ni en estudios de asociación (Gelernter et al. 1993; Pakstis et al. 1991)

En este trabajo, reportamos una asociación entre el genotipo A2A2, del gen del receptor D2 a dopamina y el TOC, en donde ser portador del mencionado genotipo confiere un riesgo mayor de presentar la enfermedad. No se demostró que los pacientes TOC portadores del genotipo, mostraran a su vez otras diferencias clínicas al ser comparados contra aquellos pacientes TOC con genotipos diferentes.

En vista de que el polimorfismo estudiado, se encuentra aproximadamente 10Kb de distancia del último intron del D2, en el momento actual estamos examinando otros

genotipos que incluyan secuencias en los exones de este gen.

Uno de los mecanismos mediante los cuales este gen (D2), pudiera estar actuando es el ya propuesto por Comings et al. (1991), como un gen modificador que actuaría de manera epistática con otros locus, generando de este modo una mayor susceptibilidad para el TOC. Adicionalmente, existe evidencia que apoya e involucra al sistema dopaminérgico en este padecimiento.

Al parecer y como ha sido demostrado también en este trabajo, existe una relación genética entre trastornos del movimiento y el TOC (Marazziti et al. 1991, Pauls et al. 1981, 1986, 1986b). También la información en cuanto a comorbilidad ha demostrado una mayor frecuencia de tics y síndrome de Tourette en los pacientes TOC y en sus familiares (Leonard et al. 1992), al ser comparados contra la población general. Por otro lado, los síntomas obsesivo-compulsivos también se han asociado con la corea de Sydenham (Swedo et al. 1994). Para todas estas patologías anteriormente mencionadas, se atribuye su etiología a los ganglios basales, donde la dopamina es el principal neurotransmisor (Rapoport et al. 1992).

En otra línea de investigación, también se ha vinculado a la dopamina y el TOC, ya que al administrar de forma aguda D-anfetamina, un agonista dopaminérgico, se incrementa la severidad del TOC (Insel et al. 1983). Otros estudios farmacológicos han señalado que medicamentos anti-dopaminérgicos mejoran la sintomatología del TOC (McDougle et al. 1994), y en este mismo sentido dichos medicamentos son el tratamiento de elección para los tics y el síndrome de Tourette (Klawans et al. 1978).

En este sentido, es de importancia el otro hallazgo reportado, para el receptor D4 a dopamina, en donde las variaciones alélicas de dicho gen nos permite distinguir entre dos subtipos clínicos del padecimiento aquellos pacientes con y sin tics. Este receptor esta siendo de gran importancia en psiquiatría, ya que es uno de los sitios de acción de los nuevos antipsicóticos, y por otro lado, los polimorfismos estudiados

se encuentran dentro de regiones codificantes del gen, lo cual pudiera tener un significado directo en la expresión de la proteína y que por lo tanto explicara las diferencias clínicas, aunque hasta ahora no tenemos los argumentos experimentales para sustentar dicha propuesta.

En contraparte, y de acuerdo a nuestros datos, el afirmar que el receptor D2 a dopamina tiene una función directa en la etiopatogenia del padecimiento, resulta todavía muy prematuro. Por otro lado, el polimorfismo de este receptor se encuentra alejado de las regiones codificantes del gen, por lo que fisiológicamente resulta difícil, con el conocimiento actual, el explicar de que manera repercutirían estos cambios en la etiopatogenia del padecimiento. Sin embargo, el resultado es interesante, como un marcador de riesgo epidemiológico para el padecimiento, por lo que merecería interés en ser reproducido por otros grupos. Este mismo señalamiento resulta válido para nuestro hallazgo, que encuentra una menor frecuencia del alelo 2 para el receptor DRD3 en aquellos pacientes TOC con historia familiar positiva. De ser reproducido, este resultado constituiría un interesante marcador genético de la enfermedad.

Diferencias étnicas o raciales en las frecuencias de los alelos, combinadas con diferencias en la composición de los grupos comparativos, pueden resultar en la detección de asociaciones espúreas. Es ahora conocido que existen diferencias entre las poblaciones, para las frecuencias de los alelos del receptor D2 a dopamina (Barr and Kidd, 1993, Cruz, 1995). Este problema se dá con mayor frecuencia en grupos de individuos con un gran bagaje étnico, como probablemente es el caso de la denominada población caucásica de los Estados Unidos, donde la mayoría de los estudios con el D2 se han realizado. Aunque los mexicanos también tienen diferente bagaje étnico, el haber seleccionado nuestros controles a partir de tres generaciones nacidas en México, ayuda a tener alguna homogeneidad.

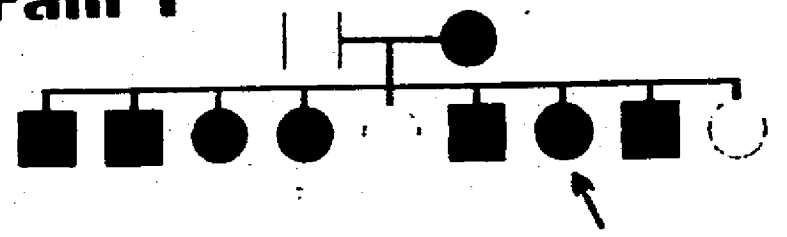
CONCLUSIONES

En este trabajo se investigó la naturaleza genética del trastorno obsesivo-compulsivo, a través de cuatro estrategias metodológicas.

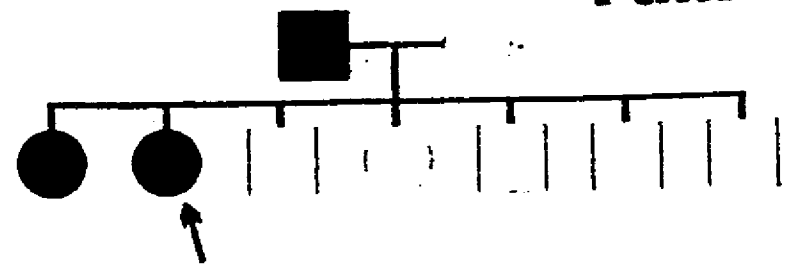
En todas ellas, se aportaron resultados que sustentan las bases genéticas del padecimiento. En el estudio familiar se demostró que este padecimiento es más frecuente en los familiares de primer grado. En el análisis de segregación, se señala un modo de transmisión mendeliano tipo autosómico dominante, con penetrancia del 80%. En el estudio de simulación se prueba la factibilidad de localizar este gen en las familias estudiadas. Finalmente, cuatro genes candidatos fueron evaluados como factores de riesgo para el padecimiento. El genotipo molecular A2A2 para el gen del receptor D2 a dopamina, confiere un riesgo más elevado para la presentación de la enfermedad. Hasta ahora es el único genotipo molecular asociado a este padecimiento. Finalmente, los genotipos moleculares de otros dos genes a dopamina, el DRD3 y el DRD4, permitieron diferenciar variedades clínicas del padecimiento como son el TOC con y sin tics y el TOC con historia familiar positiva.

FIGURA 1

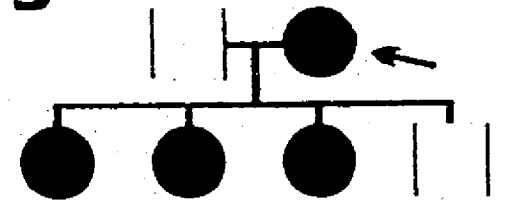
Fam 1



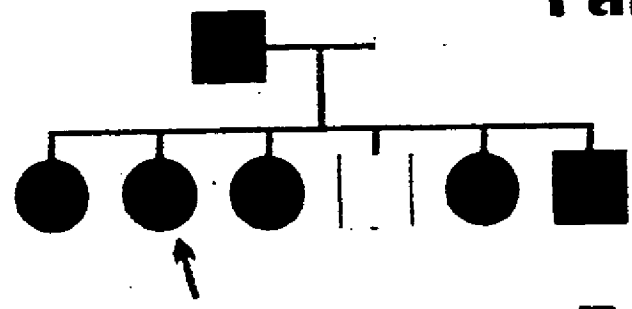
Fam 2



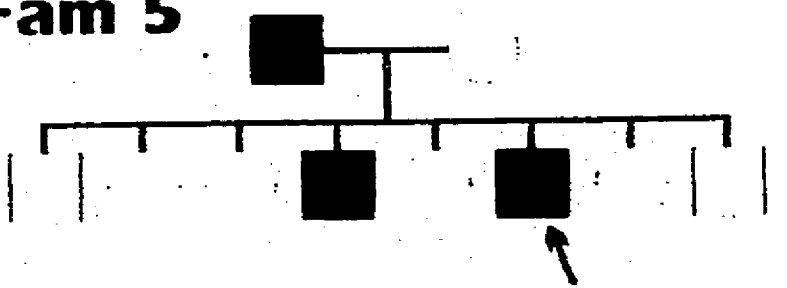
Fam 3



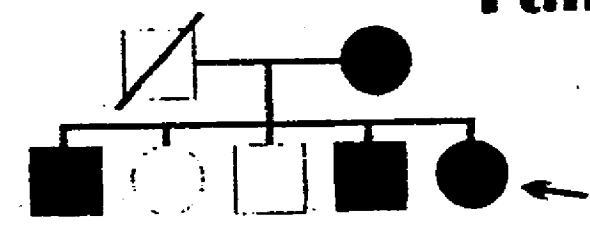
Fam 4



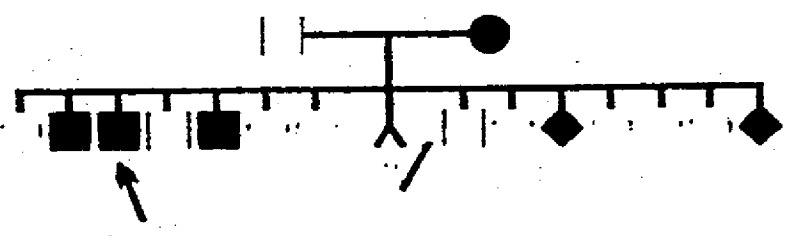
Fam 5



Fam 6



Fam 7



Fam 8

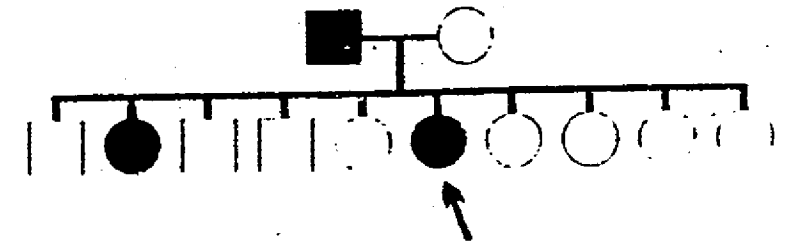


Tabla 1.

FRECUENCIA DE TRASTORNOS PSIQUIATRICOS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON TOC, DEPRESION, CONTROLES Y POBLACION GENERAL AMERICANA.

DIAGNOSTICO	TOC n=268	DEPRESION n=200	CONTROLES n=39	POBLACION GENERAL USA ---
TOC	4.9%**	0.0%	1.9%	1.8%
TICS	3 %	0.0%	0.9%	10 %
ALCOHOL	5.2%	6.0%	4.9%	3 %*
DEPRESION	5.2%	12.0%* [†]	2.9%	8 %
ESQUIZOFRENIA	1.9%	2.0%	0.9%	1 %
ANSIEDAD	1.5%	2.0%	0.9%	4.5%
OTROS DX PS.	5.6%	2.0%	1.9%	---

* Este dato fué tomado de población mexicana. Encuesta Nacional de Adicciones, Medina-Mora M y cols. Anales del IMP, 1992.

11

** (p<0.05, por prueba de Chi cuadrada)

TABLA 2.

INDICES LOD EN SIMULACION DE ENLACE

Penetrancia= 100%; Conocimiento de genotipos= 100%

FRECUENCIA DE RECOMBINACION

FAMILIAS	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
001	2.40	1.99	1.53	1.01	0.42
002	1.80	1.48	1.12	0.72	0.27
003	0.90	0.72	0.51	0.29	0.09
004	1.50	1.23	0.92	0.57	0.21
005	2.10	1.74	1.33	0.86	0.34
006	1.20	0.97	0.71	0.43	0.14
007	3.61	3.01	2.35	1.59	0.73
008	2.40	1.99	1.53	1.01	0.42
TOTAL	15.91	13.13	10.00	6.48	2.62

TABLA 3.

INDICES LOD EN SIMULACION DE ENLACE

Penetrancia= 80%. Conocimiento de genotipos= 100%

FRECUENCIA DE RECOMBINACION

FAMILIAS	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
001	2.16	1.77	1.34	0.85	0.33
002	1.40	1.13	0.83	0.50	0.17
003	0.80	0.63	0.44	0.25	0.07
004	1.36	1.10	0.81	0.49	0.17
005	1.63	1.32	0.98	0.60	0.22
006	1.03	0.82	0.59	0.34	0.11
007	2.82	2.32	1.77	1.16	0.48
008	1.85	1.50	1.12	0.71	0.26
TOTAL	13.05	10.59	7.88	4.90	1.81

TABLA 4.

INDICES LOD EN SIMULACION DE ENLACE

Penetrancia= 60%. Conocimiento de genotipos= 100%

FRECUENCIA DE RECOMBINACION

FAMILIAS	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
001	1.91	1.54	1.13	0.69	0.24
002	1.07	0.84	0.60	0.34	0.10
003	0.72	0.56	0.39	0.21	0.06
004	1.25	1.00	0.73	0.43	0.14
005	1.22	0.97	0.70	0.41	0.13
006	0.89	0.70	0.49	0.28	0.08
007	2.14	1.74	1.30	0.82	0.31
008	1.38	1.10	0.80	0.47	0.16
TOTAL	10.58	8.45	6.14	3.65	1.22

TABLA 5.

INDICES LOD EN SIMULACION DE ENLACE

Penetrancia= 80%. Conocimiento de genotipos= 75%

FRECUENCIA DE RECOMBINACION

FAMILIAS	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
001	1.27	1.01	0.74	0.44	0.14
002	0.86	0.67	0.47	0.26	0.08
003	0.80	0.63	0.44	0.25	0.07
004	0.54	0.40	0.26	0.13	0.03
005	1.63	1.32	0.98	0.60	0.22
006	0.43	0.32	0.21	0.10	0.02
007	1.84	1.50	1.12	0.70	0.26
008	1.80	1.20	0.85	0.67	0.25
TOTAL	9.17	7.05	5.07	3.15	1.07

TABLA 6

INDICES LOD EN SIMULACION DE ENLACE

Penetrancia= 80%; Conocimiento de genotipos= 50%

FRECUENCIA DE RECOMBINACION

FAMILIAS	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
001	0.59	0.44	0.29	0.14	0.04
002	0.36	0.26	0.17	0.08	0.02
003	0.41	0.18	0.18	0.07	0.00
004	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
005	0.88	0.69	0.49	0.27	0.08
006	0.08	0.05	0.03	0.01	0.00
007	1.04	0.80	0.54	0.29	0.08
008	1.10	0.88	0.63	0.37	0.11
TOTAL	4.46	3.40	2.33	1.23	0.25

TABLA 7.

ESTUDIO DE ASOCIACION PARA EL GEN DEL RECEPTOR D2 A DOPAMINA

	n	GENOTIPOS			ALELOS	
		A1A1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	A1(%)	A2(%)
OBSESIVOS	67	14 (21)	31 (46)	22 (33)*	59 (44)	75 (56)
CONTROLES	54	12 (22)	33 (61)	9 (17)	57 (53)	51 (47)

$\chi^2 = 3.30$; con corrección de Yates. $p = 0.06$

OR = 2.44; I.C. (95%) = 1.03 - 5.83

TABLA 8.

ESTUDIO DE ASOCIACION PARA EL GEN DEL RECEPTOR D3 A DOPAMINA

	n	GENOTIPOS			ALELOS	
		A1A1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	A1 (%)	A2 (%)
OBSESIVOS	61	21 (35)	28 (46)	12 (18)	70 (57)	52 (43)
CONTROLES	39	17 (44)	13 (33)	9 (23)	47 (60)	31 (40)

Prueba χ^2 sin diferencias estadísticas significativas

TABLA 9

ESTUDIO DE ASOCIACION PARA EL GEN DEL RECEPTOR D4 A DOPAMINA

	n	GENOTIPOS							ALELOS (A)			
		2,4	2,7	4,4	4,5	4,7	5,7	7,7	A2	A4	A5	A7
OBSESIVOS	64	5	2	23	--	18	1	15	7	69	1	51
CONTROLES	48	2	--	19	1	20	--	6	2	61	1	32

Prueba χ^2 sin diferencias estadísticas significativas

TABLA 10.

ESTUDIO DE ASOCIACION PARA EL GEN DEL RECEPTOR 5HT_{2a} A SEROTONINA

	n	GENOTIPOS			ALELOS	
		A1A1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	A1(%)	A2(%)
OBSESIVOS	64	8 (12)	34 (53)	22 (34)*	50 (39)	78 (61)
CONTROLES	41	4 (10)	17 (41)	20 (49)	25 (30)	57 (70)

Prueba χ^2 sin diferencias estadísticas significativas

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 11.

FRECUENCIA DEL ALELO DRD4-R7 EN TOC

	ALELOS	
	R7	NOR7
TOC+TICS	15	9
TOC SIN TICS	35	63

Chi cuadrada con corrección de Yates= 4.66

p= 0.03

PREVALENCIA DEL GENOTIPO DRD4-R4 EN TOC

	GENOTIPO	
	R44	NO R44
TOC+TICS	1	11
TOC SIN TICS	22	27

Chi cuadrada con corrección de Yates= 4.04

p= 0.021

TABLA 12. Frecuencia de los alelos de los genes DRD3/Mscl y 5HT2A/MspI en los diferentes subgrupos de pacientes con TOC.

	DRD3		5HT2A	
	f(1)	f(2)	f(1)	f(2)
Con tics	14 (0.6)	10 (0.4)	8 (0.3)	16 (0.7)
Sin tics	56 (0.6)	38 (0.4)	42 (0.4)	62 (0.6)
Con historia familiar	16 (0.8)	4 (0.2)*	10 (0.45)	2 (0.55)
Sin historia familiar	46 (0.52)	42 (0.48)	34 (0.4)	60 (0.6)
Edad de inicio ≤ 16 años	24 (0.7)	12 (0.3)	14 (0.4)	22 (0.6)
Edad de inicio > 16 años	48 (0.6)	40 (0.4)	39 (0.4)	59 (0.6)
No severo (Y-B ≤ 27)	37 (0.54)	23 (0.46)	25 (0.4)	41 (0.6)
Severo (Y-B > 27)	25 (0.54)	2 (0.46)	20 (0.4)	30 (0.6)

Y-B= Escala Yale-Brown para TOC
f(A)= Frecuencia del alelo

* $\chi^2=4.05$ $p=0.04$

REFERENCIAS

- Aizenberg D, Hermesh H, Karp L, Munitz H. Pseudochoolinesterase in obsessive-compulsive patients. *Psychiat Res* 1989;27: 65-9.
- Amadeo S, Abbar M, Fourcade ML, Waskman G, Leroux MG, Madec A, Selin M, Champiat J-C, Brethome A, Leclaire Y, Castelnaud D, Venisse J-L, Mallet J (1993): D₂ dopamine receptor gene and alcoholism. *J Psychiatr Res* 27:173-179.
- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (third edition-revised). DSM-IV. 1987
- Andreasen N, Endicott J, Spitzer R, Winokur G. The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 1229-35.
- Baron M. Novel strategies in molecular genetics of mental illness. *Biological Psychiatry* 1994; 35: 757-760.
- Baron M. The D2 dopamine receptor gene and alcoholism: A tempest in a wine cup? (1993) *Biol Psychiatry* 34: 821-823.
- Barr CL, Kidd KK (1993): Population frequencies of the A1 allele at the Dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatr* 34: 204-209.
- Bastani B, Nash F, Meltzer H. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 833-9.
- Bastani B, Arora R, Meltzer H. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 131-9.
- Baxter L, Phelps M, Mazziotta J, Guze B, Schwartz J, Selin C. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-8.
- Behar D. Computerized Tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1981; 141(3): 363-8.
- Black D, Noyes R, Goldstein R, Blum N. A family study of Obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 362-368.
- Bellodi L, Sciuto G, Diaferia J, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. (1991). *Psychiatric Res.* 42; 111-120.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB (1990): Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263:2055-2060.

Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D, Dahlmann T, Haldabier S, Nogami H (1991): Association of the A1 allele of the D₂ dopamine receptor gene. *Alcohol* 8:409-416.

Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, Ramburg M, Brown GL, Goldman D (1990): Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D₂ receptor gene and alcoholism. *JAMA* 264:3156-3160.

Brown FW (1942), Heredity in the Psychoneuroses. *Proc R Soc Med* 35:785-790.

Caraveo J, González C, Ramos L. Concurrent Validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 1991; 13(1); 63-77.

Cohen DJ, Leckman JF, Shaywitz BA. Tourette's syndrome: assessment and treatment, in Shaffer D, Ehrhardt AA, Greenhill (eds): *Diagnosis and treatment in pediatric psychiatry*. New York, Free press, 1984; 3-28.

Comings D. et al. Tryptophan Hydroxylase maps to Chrom 4. *Cytogenet Cell Genet*. 51: 13-66. 1989 abst.# 19106.

Comings D. A controlled study of Tourette syndrome. VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition of the limbic system. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 839-66.

Comings D, Comings B, Pauls D, Hurst C, Leckman J, Cohen D, Kruger S, Kidd K. Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Letters to the editor. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44; 1023-6.

Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocksis P, Baumgarten R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, Macmurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysin R, Flanagan SD (1991): The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266:1793-1800.

Cook BL, Wang ZW, Crowe RR, Hauser R, Freimer M (1992): Alcoholism and the D₂ receptor gene. *Alcohol Clin Exp Res* 16:806-809.

Cruz C, Camarena B, Merino M, Díaz A, Mejía J, Páez F, Orozco B, De la Fuente JR, Kersenovich D, Nicolini H. DRD2-TaqA1 polymorphism in mexican alcoholics. (1994). *Anales del IMP,(México)*. 5; 183-190.

Cummings J, Frankel J. Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psychiatry*. 1985; 20: 1117-26.

DeVeugh-Geiss J, Landau P, Katz R. Treatment of obsessiveCompulsive disorder with clomipramine. *Psychiatric Annals* 1989; 19(2): 97-101.

Devor E., Complex segregation analysis of Gilles de la Tourette syndrome: Further evidence for a major locus mode of transmission. *Am J Hum Genet* 1984; 36; 704-709.

Drummond L. Delayed emergence of obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Br J Psychiatry*. 1988; 153: 839-842.

Emery A. *Methodology in medical genetics*. 2nd edition. 1986 Churchill Livingstone, N.Y. 37-54.

Flor-Henry P, Yeudall L, Koles Z, Howarth B. Neuropsychological and spectral EEG investigations of the obsessive compulsive syndrome. *Biol Psychiat* 1979; 14: 119-130.

Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK (1991): No association between an allele at the D₂ dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism *JAMA*, 266:1801-1807.

Gelernter J, Goldman D, Risch N. (1993) The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. *JAMA* 269:1673-1677.

Glowinski J, Tassi JP, Therry AM, The mesocortical-prefrontal dopaminergic neurons. *Trends Neurosc* 1984; 7: 415-418.

Goldman D, Dean M, Brown GL, Bolos AM, Tokola R, Virkkunen M, Linnoila M (1992): D₂ dopamine receptor genotype and cerebrospinal fluid homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in alcoholics in Finland and the United States. *Acta Psychiatr Scand* 86:351-357.

Goldman D, Brown GL, Albaugh B, Robin R, Goodson S, Trunzo M, Akhtar L, Lucas-Derse S, Long J, Linnoila M, Dean M (1993): DRD2 dopamine receptor genotype, linkage disequilibrium, and alcoholism in American Indians and other populations. *Alcohol Clin Exp Res* 17:199-204.

Gómez M, Rico H, Caraveo J, Guerrero G. Validez de un instrumento de tamizaje en niños (RQC). *Anales del IMP* 1993; 4: 204-8.

Goodman W, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, Heninger G, Charney D. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-11.

Goodman W, Price L, Rasmussen S, Delgado P, Heninger G, Charney D. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44.

Goodman W, Price L, Delgado P, Palumbo J, Krystal J, Nagy L, Rasmussen S, Heninger G, Charney D. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-85.

Greist J. Treating the anxiety: Therapeutic options in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5[11,suppl] 29-34.

Hammer D, Hu S, Magnuson V, Hu N, Pattatucci A. A Linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993, 261; 321-327.

Hanna G, McCracken J, Cantwell D. Prolactin in juvenile obsessive-compulsive disorder.

Presented at The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Oct 12, 1989, New York.

Harcher H. Development of tics and tourettes scale. *J Am Acad Child Psych* 23;29, 153-160, 1984.

Hoehn-Saric R, Pearlso G, Harris G, Machlin S, Camargo E. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1243-45.

Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman J, Liebowitz M. Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1015-17.

Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein M, Rosen W, Gorman J, Fyer A, Papp L, Liebowitz M. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 27-32.

Hollander E, De Caria C, Nitescu A, Cooper T, Stover B, Gully R, Klein D, Liebowitz M. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Research* 1991; 37, 161-177.

Insel T, Donnelly E, Lalakea M, Alterman I, Murphy D. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983; 18 (7);741-51.

Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med* 1989; 321:8; 539-41.

Joffe R, Swinson R, Regan J. Personality features of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1127-9.

Karno M, Golding J, Sorenson S, Burnam M. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 45: 1094-9.

Khanna S. Obsessive compulsive disorder: Is there a frontal dysfunction?. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 602-13.

Kelsoe J, Ginns e., Egeland J., Gerhard D., Goldstein A., Bale S., Pauls D., Long R., Kidd K., Conte G., Housman D., Paul S. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 1989; 342: 238-243.

Klawans HL, Falks DK, Nausieda PA. Gilles de la Tourette Syndrome after long term chlorpromazine therapy. *Neurology*; 28: 1064-1066: 1978.

Kringlen E, (1965). Obsessions neurotics: A long term follow up. *Br J Psychiatry* 111: 709-722.

Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL, (1990). Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 3: 407-412.

Leonard H, Lenane M, Swedo S, Rettew D, Gershon E, Rapoport J. Tics and Tourette's disorder: a 2 to 7 year follow up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1244-1251.

Lesch P, Hoh A, Disselkamp-tietze, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte H. α -Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 540-7.

Lewis AJ, (1936). Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* 29: 325-336.

Lo WH, (1967). A follow up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*; 113: 823-832.

Luxenberg J, Swedo S, Flament M, Friedland R, Rapoport J, Rapoport S. Neuroanatomical abnormalities in obsessive compulsive disorder detected with quantitative X-Ray computed Tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1089-93.

McDougle CJ, Goodman W, Price L. Dopamine antagonists in tic-related and psychotic spectrum obsessive compulsive disorder. (1994); *J Clin Psychiatry*; 55[3, suppl]:24-31.

Mc Keon P, Murray R, (1987). Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 151: 528-534.

Marazziti D, Hollander E, Lensi P, Ravagli S, Cassano G. Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1991; 42: 41-51.

Martinot J. Obsessive-compulsive disorder; a clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiat Scand* 1990; 82: 233-42.

Morton N. Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet* 1955; 7: 277-318.

Morton N. Segregation Analysis. *Science* 1958; 127; 3289: 79-80.

Murphy D, Zohar J, Benkelfat C, Pato M, Pigotti J, Insel T. Obsessive-compulsive disorder as 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psychiatry* 1989; 155(suppl 8): 15-24.

Murphy D. The serotonin connection in OCD. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5(1): 11-2.

1- Nicolini H, Kuthy I, Hernández E, Cortés J, González H, Bauer J. Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno Obsesivo-compulsivo. *Anales del IMP*, febrero de 1991; 3: 25-8.

2- Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA. Segregation Analysis

of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus* 1991; 1(1); 25-28.

Nicolini H. Los Nexos Genéticos (Linkage) de las entidades Psiquiátricas. *Salud Mental*, 12(2); 47-51. 1989.

1- Nicolini H, Camarena B, De La Fuente JR. Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de America Latina* 1993; 39(1): 45-49.

2- Nicolini H. Editorial. Editor Invitado. La Biología Molecular en la Medicina Mexicana. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 1993; 36(1): 1.

1- Nicolini H, De La Fuente JR. Epidemiología genética y molecular de los trastornos psiquiátricos. *Rev Fac Medicina, UNAM*. 1994; 37(2): 58-69.

2- Nicolini H. Madrid V. La Biología Molecular en Psiquiatría. *Salud Mental*, 17(1); 54-62: 1994.

Novelli E, Nibile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M. A Molecular investigation suggest no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. (1994). *Neuropsychobiology*. 29; 61-63.

Ott J. Analysis of human genetic linkage. Johns Hopkins University Press., USA. 1992.

Pakstis A, Heutink P, Pauls D, Kurlan R, Van de Wetering BJ, Leckman J, Sandkuy L, Kidd J, Breedveld G, Castiglione C, Weber J, Sparkes R, Cohen D, Kidd K, Oostra B. Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. (1991). *Am J Hum Genet* 48; 281-294.

Parsian A, Todd RD, Devor EJ, O'Malley KL, Suarez BK, Reich T, Cloninger CR (1991): Alcoholism and alleles of the human D₂ dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry* 48:665-663.

Pato CN, Macciardi F, Pato MT, Verga M, Kennedy JL. (1993) Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: A Meta-analysis. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 48:78-92.

Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Detlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1091-3.

Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Detlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1091-3.

1- Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 1986; 315: 993-7.

2- Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and

obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-2.

Pauls D. The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome (1992). *Psychiatric Clinics of North America*. 15(4); 759-766.

Pauls D, Alsobrook J, Phil M, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A Family study of obsessive compulsive disorder. (1995). *Am J Psychiatry*. 152; 76-84.

Perse T. Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 48-55.

Pitman R, Green R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1166-71.

Rapoport J, Swedo S, Leonard H. Childhood obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53[4,suppl: 11-16.

Rapoport J. Recent Advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1991; 5: 1-10.

Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 317-22.

Rasmussen S. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 241-247.

Rice J. The use of computer simulation in genetic linkage studies. *Alcohol Health and research world* 1990; 14:3: 253-257.

Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ, (1990). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 766-772.

Robertson M. The Gilles de la Tourette syndrome: The current status. *Br J Psychiatry* 1989; 154; 147-69.

Rosenberg CM, (1967). Familial aspects of obsessional neurosis. *Brit J Psychiatry* 113: 405-413.

Rudlin E, (1953): Ein Beitrag zur Frage der Zwangskrankheit insbesondere ihre hereditären Beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 191: 14-54.

Salamanca F. *Citogenética Humana*. Primera Edición 1990. Edit. Médica Panamericana, México.

Scwab S, Soyka M, Niedecker M, Ackeinheil M, Scherer J, Wildenauer DB (1991): Allelic association of human dopamine D₂ receptor polymorphism ruled out in 45 alcoholics. *Am J Human Genetics* 4(Suppl.): 203.

Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in

children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 335-41.

Swedo S, Leonard H. Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55[3, suppl]; 32-37.

Tourette Syndrome. Editorial. The lancet feb 7 1987; 308.

Turner E, Ewing J, Shilling P, Smith TL, Irwin M, Schuckit M, Kelsoe JR (1992): Lack of association between an RFLP near the D₂ dopamine receptor gene and severe alcoholism. Biol Psychiatr 31:285-290.

Villareal G. Hacia una base anatómo-fisiológica del trastorno obsesivo-compulsivo. Rev Res Psiquiatría. 1991; 1(3): 5-8.

Vitiello B, Shimon H, Behar D, Stoff D, Bridger WH, Friedman E. Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive compulsive patients. Acta Psychiatr Scand 1991; 84; 29-32.

Weissman M. The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. J Psychiat Res 1988; 22 Suppl 1: 99-114.

Young AB, Penny JB. Neurochemical anatomy of movement disorders. Neurol Clin 1984; 2: 417-433.

Zausmer D, Dewey M. Tics and heredity. A study of the relatives of child tiqueurs. Br J Psychiatry 1987; 150: 628-34.

ANEXO 1

PUBLICACIONES GENERADAS A TRAVES DEL DOCTORADO

Nicolini H, Mejía JM, Merino J, Sánchez-DeCarmona M. Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. *Salud Mental*, 1992; 15(4): 1-11. (G-III)

Nicolini H, Camarena B, De La Fuente JR. Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 1993; 39(1): 45-49. (G-III)

De La Fuente JR, Nicolini H. Revisión de los Marcadores Biológicos en Psiquiatría. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 1993; 39(2): 117-122.(G-III)

Galindo G., Páez F., Sánchez de Carmona M., Wolff M., Tirado E, SAn Esteban J, Nicolini H. Evaluación neuropsicológica del paciente obsesivo-compulsivo. *Salud Mental* 1993; 16(4): 8-13.

Nicolini H, De La Fuente JR. Epidemiología genética y molecular de los trastornos psiquiátricos. *Rev Fac Medicina, UNAM*. 1994; 37(2): 58-70.

Orozco B, De la Fuente JR, Nicolini H. Tratamiento del Trastorno Obsesivo-compulsivo, Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría en 73 pacientes. *Salud Mental* 1995; 18(1): 1-13.

Mickalonis L, Orozco B, Páez F, De la Fuente JR, Nicolini H. Estudio de Simulación por computadora para la elección de familias útiles en el mapeo de genes. *Salud Mental* 1995; 18(2): 11-17.

Nicolini H, Orozco B, Sánchez de Carmona Manuel, Francisco Páez, Loreido G, De La Fuente JR. Estudio de Traducción y Confiabilidad de la escala Yale-Brown en Español para trastorno obsesivo-compulsivo. En prensa *Salud Mental (suppl. Cuilmetría Psiquiátrica)*.1996.

Nicolini H, Benilde O, Mickalonis L, Sánchez de C Manuel, Francisco Páez, De la Fuente JR. Etude Familiale controllee du trouble obsessionnel-compulsif. Aceptado en *Neuropsychiatrie de l'enfance et l'adolescence*

Enviados a Publicación:

(1)

Nicolini H, Camarena B, Cruz C, Orozco B, Mejía JM, Sidenberg D, Merino M, Páez F, De la Fuente JR. DRD2-TaqI-A polymorphism in obsessive-compulsive disorder. Enviado a *Psychiatric Genetics*

(2)

Nicolini H, Camarena B, Cruz C, Orozco B, Weissbecker K, Herrera K, Páez F, De la Fuente JR. 5HT2 AND DRD3 polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. Enviado a *Molecular Psychiatry*

(3)

Nicolini H, Orozco B, Giuffra L, Sidenberg D, Páez F, De la Fuente JR. Obsessive-compulsive disorder epidemiology. Enviado a *Acta Psychiat Scand*.

(4)

Nicolini H, Camarena B, Cruz C, Orozco B, Weissbecker K, Herrera K, Páez F, De la Fuente JR. Dopamine receptor DRD4 distinguishes obsessive-compulsive disorder with and without chronic motor tics subtypes. Enviado a *Am J Psychiatry*.

Publicaciones de Divulgación:

Nicolini H. Gills de la Tourette, Tics y Obsesivo-compulsivo como variaciones de la expresión de un mismo gen. *Boletín de Información Clínica, Instituto Mexicano de Psiquiatría*. Julio 1992; 3(7): 39-40.

Nicolini H. Biología Molecular y Psiquiatría; Mapeo Genético del Trastorno Obsesivo Compulsivo. Suplemento especial: La Biología Molecular en la Medicina Mexicana. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM* 1993; 36(1): 18-22.

Nicolini H, Madrid V. La Biología Molecular en Psiquiatría. *Salud Mental*, 17(1); 54-62: 1994.

Revisión de los marcadores biológicos en psiquiatría

Juan Ramón de la Fuente
Humberto Nicolini

Palabras clave: Marcadores biológicos · Neurofisiología · Biología molecular

En este trabajo se hace una revisión de los avances más recientes en la investigación de los marcadores biológicos en la psiquiatría. Para sistematizar la información se la ha dividido en cinco áreas principales: neuroimagen, neurofisiología, psicoendocrinología, neuroquímica y genética, y biología molecular. Los hallazgos generados por las investigaciones en este campo han ampliado de manera importante nuestro conocimiento sobre el funcionamiento mental aunque, hasta ahora, la aplicación clínica de los mismos continúa siendo limitada.

Biological Markers in Psychiatry Revisited

Key Words: Biological markers · Neurophysiology · Molecular biology

Recent advances on the biological markers in Psychiatry are reviewed in this paper. For systematization's sake, the available information has been divided into five major areas: Neuroimage, neurophysiology, psychoendocrinology, neurochemistry and genetics, and molecular biology. Data generated by research in this field have extended our knowledge on mind functioning although their clinical applications are still limited for the time being.

La búsqueda de marcadores biológicos en psiquiatría ha sido una estrategia que los investigadores en nuestro campo han utilizado desde hace varios años para tratar de conocer mejor el sustrato fisiopatológico de los principales síndromes psiquiátricos.

Como en cualquier otro campo de la investigación científica, el proceso ha permitido avances en el conocimiento y también algunos desencantos, sobre todo porque ha quedado en evidencia que la realidad de los fenómenos que hemos tratado de entender, es mucho más compleja de lo que parecía en un principio.

El objetivo de este trabajo es, justamente, proceder a una revisión del campo, del que nos ocupamos parcialmente en esta misma publicación hace algunos años'. Para sistematizar la información, la hemos dividido en cinco áreas.

I. Neuroimagen. Las técnicas de imágenes cerebrales actuales pueden ser divididas en dos tipos: las que evalúan la estructura cerebral, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), y las que evalúan la función cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la tomografía por emisión de fotones únicos (TEFU).

Los hallazgos fundamentales descritos con las técnicas estructurales son: a) en esquizofrenia: un alargamiento significativo

Dr. Juan Ramón de la Fuente R., Director, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma, Apdo. 70-443, 0410 México DF.

Dr. Humberto Nicolini: Instituto Mexicano de Psiquiatría.

de los ventrículos cerebrales laterales sobre todo en pacientes con síntomas negativos, así como atrofia frontal y disminución del volumen de los lóbulos temporales^{2, 3, 4}; b) en trastornos afectivos: un aumento en la prevalencia de hiperintensificaciones de la materia blanca profunda en pacientes con depresión de inicio tardío y trastorno bipolar^{5, 6}; c) en las demencias: hiperintensidades periventriculares y subcorticales, así como atrofia cortical e hipocampal^{7, 8}; y, d) en el autismo infantil: anomalías en estructuras de la fosa posterior tales como alargamiento ventricular, disminución del volumen del tallo cerebral e hipoplasia del vermis cerebeloso⁹.

A través de los estudios con técnicas funcionales, se ha descrito: a) un aumento del metabolismo en la región parahipocámpal en pacientes con crisis de pánico¹⁰; b) índices metabólicos disminuidos en la región parietal izquierda en pacientes con demencia presenil tipo Alzheimer¹¹; c) índices metabólicos menores en regiones frontales y aumento del flujo cerebral en las áreas silviana posterior y parasensoria adyacente en esquizofrénicos crónicos¹²; y, d) un aumento en el metabolismo del giro orbital prefrontal y del núcleo caudado en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo¹³. También se ha informado que es posible, por medio de esta tecnología, distinguir entre pacientes con depresión bipolar, depresión mayor unipolar y trastorno obsesivo-compulsivo¹⁴.

II. Neurofisiología. Aunque existen descripciones de patrones de EEG característicos en algunos cuadros clínicos tales como el delirium y la demencia, los marcadores electrofisiológicos más sólidamente estudiados son los siguientes:

1. *Potenciales evocados:* Se delinan como la reacción de actividad eléctrica cerebral, medida por el EEG, ante un estímulo sensorial de cualquier modalidad (auditivo, visual o somato-sensorial). En la esquizofrenia han sido ampliamente estudiados y se ha informado de un acortamien-

to en las latencias¹⁵; en tanto que en el alcoholismo y en la enfermedad de Alzheimer se ha encontrado que la actividad de un PE tardío (P300) está disminuida^{16, 17}.

La actividad electrodérmica es también un indicador periférico de función autonómica y ocurre en respuesta a la administración de un estímulo. Un patrón de hiporrespuesta se presenta en un 40% a 50% de los pacientes esquizofrénicos en contraste con el 5% a 10% de los sujetos sanos¹⁸. Este mismo hallazgo también se ha observado en pacientes con depresiones bipolares¹⁹.

Otro marcador electrofisiológico se refiere al estudio de los movimientos lentos de rastreo ocular (MLRO) que se presentan cuando un individuo observa oscilar un pendulo. Los esquizofrénicos y otros pacientes psicóticos se desvían del patrón habitual al presentar diversos cambios en la velocidad, al grado que el ojo se detiene completamente. Esta alteración se ha encontrado en el 45% de los familiares en primer grado de pacientes esquizofrénicos, en contraste con el 10% observado en familiares de pacientes no esquizofrénicos²⁰.

2. *Sueño.* Una gran variedad de funciones fisiológicas muestra fluctuaciones rítmicas dentro del ciclo de 24 horas (circádico). Los ritmos del ciclo sueño/vigilia han recibido especial atención. Las anomalías más repetidas en el sueño de los pacientes deprimidos son: a) aumento del tiempo para iniciar el sueño; b) disminución del sueño delta; c) aumento en el número de despertares; y, d) acortamiento de la latencia al primer sueño MOR²¹. Algunas de estas alteraciones también se han descrito en las crisis de pánico, la esquizofrenia y en el trastorno obsesivo-compulsivo, aunque no tan documentadamente como en los trastornos afectivos.

III. *Psicoendocrinología.* Se han identificado diversos cambios neuroendocrinos sobre todo en los pacientes deprimidos. En el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo la evidencia principal proviene de los altos índices de depresión en pacientes hipotiroideos

y la potenciación de la acción antidepresiva de los tricíclicos con triyodotironina²¹. Otros estudios muestran que alrededor del 30% de los pacientes con depresión mayor tiene una respuesta aplanada de los niveles séricos de tirotrópina (TSH) al administrárseles tirotróliberina (TRH)²².

El cortisol y sus derivados son las variables neuroendocrinas más ampliamente estudiadas en los trastornos afectivos. La metodología más usada ha sido la prueba de supresión de la dexametasona (PSD). Esta prueba, aunque específica (90%), es poco sensible (50%), y no es un buen indicador de la respuesta a los tratamientos antidepresivos²³, aunque los resultados anormales tienden a normalizarse cuando la sintomatología mejora. Aún queda por establecer si la hiperfuncionalidad de este eje es resultado de las alteraciones monoaminérgicas cerebrales en la depresión o más bien, los cambios monoaminérgicos son secundarios a la hipersecreción de cortisol.

Los anticonceptivos hormonales, particularmente aquéllos con mayor contenido de progesterona, pueden producir síntomas depresivos y, en cambio, los estrógenos pueden tener un moderado efecto antidepresivo²⁴. Sin embargo, hasta ahora no ha sido posible relacionar estos síntomas con cambios específicos en las hormonas gonadales.

También se ha observado una respuesta aplanada de la hormona de crecimiento, al ser estimulada con clonidina²⁵. Al parecer, esta anomalía subsiste aún después de la recuperación y la supresión del tratamiento antidepresivo.

IV. Neuroquímica. La investigación acerca de los mecanismos de acción de los psicofármacos ha permitido generar hipótesis que tratan de explicar la patofisiología de algunos de los principales trastornos mentales que involucran los diversos sistemas de neurotransmisión cerebral.

En los estados de ansiedad, en particular en las crisis de angustia (pánico), un

marcador biológico que ha sido extensamente estudiado es la infusión de lactato, lo cual provoca ataques de pánico en pacientes susceptibles pero no así en pacientes con otras patologías psiquiátricas, ni en sujetos sanos²⁶.

La medición en sangre y orina del principal metabolito de la norepinefrina cerebral, el 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenglicol (MHPG), ha servido para intentar clasificar las depresiones desde el punto de vista químico. Estas clasificaciones tienen cierto valor para predecir la respuesta a los tratamientos antidepresivos, de manera similar a la administración de metilfenidato, que es un buen predictor de respuesta farmacológica^{27, 28}.

Los nuevos medicamentos antidepresivos como la fluoxetina, que actúan principalmente en el sistema serotonérgico, tienen un efecto similar a los medicamentos que operan en sistemas diferentes (tricíclicos, inhibidores de la MAO). Esto sugiere que existe una vía bioquímica final común en la depresión²⁹. Existe evidencia farmacológica de que por lo menos tres sistemas (el noradrenérgico, el serotonérgico y el hormonal) trabajan conjuntamente para modificar la transcripción de ciertos genes. Por otro lado, el electrochoque parece tener también los mismos efectos químicos que los antidepresivos, y se piensa que su acción pudiera estar mediada por la alteración en la transcripción de algunos genes³⁰.

V. Genética y biología molecular. La biología molecular en psiquiatría ha abierto un nuevo camino para tratar de esclarecer la etiología de algunos trastornos por medio de la localización cromosómica de los genes causantes de los subtipos "puramente genéticos" de enfermedades mentales. La idea fundamental de los estudios de mapeo genético, a través de la técnica de enlace génico (*linkage*), es la de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico. La evidencia estadística del enlace génico, la determina el índice lod (*log of the odds*).

En 1987, Egeland y col.³¹ publicaron un estudio en el que comunicaban un enlace génico entre el supuesto gen del trastorno bipolar y dos marcadores de ADN (el gen de la insulina "INS" y un oncogen "HRAS"), ambos en el brazo corto del cromosoma 11. Con este estudio se inició propiamente la genética molecular psiquiátrica. Sin embargo, simultáneamente se publicaron también otros estudios^{32, 33} en los que no se reprodujeron tales resultados aun cuando se habían utilizado los mismos marcadores polimórficos del ADN. Tales hallazgos, en principio opuestos, se interpretaron como heterogeneidad genética; es decir, que aun cuando se tratase de enfermedades fenotípicamente iguales, éstas serían causadas por mutaciones diferentes.

Casi al mismo tiempo Mendlewicz³⁴ y Baron³⁵ al usar otros marcadores en el brazo largo del cromosoma X encontraron índices lod significativos en forma independiente. Al cumplir estos trabajos con los criterios de asignación de una enfermedad a un locus en el genoma, se desarrolló una nueva taxonomía genética de los trastornos afectivos: el bipolar ligado al X y el subtipo autosómico.

Los estudios de mapeo genético en esquizofrenia surgieron después de un hallazgo citogenético. Se informó de una alteración en el cromosoma 5 que cosegregaba con la enfermedad y se procedió al mapeo con marcadores de ADN en esta región³⁶. Aun cuando se observó un enlace significativo en un grupo de familias, este resultado no ha podido ser reproducido³⁷ y debe considerarse como no conclusivo.

En otras enfermedades tales como la de Alzheimer y la corea de Huntington, se tiene evidencia definitiva de sus loci en los cromosomas 21 y 4^{38, 39} y, para algunas familias, es factible incluso el diagnóstico prenatal de estas enfermedades que se manifiestan hasta la cuarta o quinta década de la vida.

Conclusiones. En los últimos años, la psiquiatría se ha nutrido de diferentes áreas de la ciencia para ampliar sus conocien-

tos sobre la biología de la conducta, y las principales áreas de desarrollo en la investigación psiquiátrica se han fortalecido, a su vez, con la aparición de nuevos avances tecnológicos. Tal es el caso de los llamados marcadores biológicos.

La psiquiatría, como rama de la Medicina, debe estar basada en la ciencia biológica moderna, la cual permite una visión amplia de la vida humana y considera los procesos dentro de un marco evolutivo.

Los marcadores biológicos, poco sensibles e insuficientemente específicos, han aumentado nuestros conocimientos, aunque su aplicación clínica sea limitada. Los marcadores genéticos, que apenas se inician, son mucho más prometedores.

Referencias bibliográficas

1. DE LA FUENTE J.R., SALIN R., BERLANGA C., et al. En busca de marcadores biológicos de trastornos afectivos. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat*, 1985, 31, 17-24.
2. ANDREASEN N., NASRALLAH H., DUNN V., et al. Structural Abnormalities in the Frontal System in Schizophrenia: a Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43, 136-144.
3. SUDDATH R., CHRISTISON G., TORREY E., et al: Anatomical Abnormalities in the Brains of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *N Eng J Med*. 1990, 31, 1616-1619.
4. SWAYZE V., ANDREASEN N. EHRHARDT J., et al. Developmental Abnormalities of the Corpus Callosum in Schizophrenia. *Arch Neurol*. 1990, 47, 805-808.
5. KRISHNAN K., GOLI V., ELLINWOOD E., et al. Leukoencephalopathy in Patients Diagnosed as Major Depression. *Biol Psychiatry* 1988, 23, 519-522.
6. FIGIEL G., COFFEY C., DJANG W., et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in ECT-induced Delirium. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1990, 2, 53-58.
7. BOWEN B., BARKER W., LOEWENSTEIN D., et al. Signal Abnormalities in Memory Disorder and Dementia. *Am J Roentgenol* 1990, 51, 1285-1292.
8. KRISHNAN K. Brain Imaging and Psychiatric Disorders. *Current Opinion in Psychiatry*

- 1990, 3, 79-82.
9. KUPPERMAN S., GAFFNEY G., HAMDAN-ALLEN G., et al. Neuroimaging in Child and Adolescence Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, 29(2), 159-172.
 10. REIMAN E., RAICHLE M., ROBINS E., et al. Neuroanatomical Correlates of a Lactate-induced Anxiety Attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 493-500.
 11. SMALL G., KUHL D., RIEGE W., et al. Cerebral Glucose Metabolic Patterns in Alzheimer's Disease: Effect of Gender and Age at Dementia Onset. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 527-532.
 12. SZYMANSKI S., KANE J. & LIEBERMAN, J. A selective Review of Biological Markers in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1991, 17 (1), 99-111.
 13. BAXTER L., PHELPS M., MAZZIOTA J., et al. Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44 (3), 211-218.
 14. BAXTER L., SCHWARTZ J., PHELPS M., et al. Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 243-250.
 15. ST. CLAIR D., BLACKWOOD D. & MUIR W. P300 Abnormality in Schizophrenic Subtypes. *J Psychiat Res* 1989, 23, 49-55.
 16. NICOLINI H. Aspectos genéticos del abuso del alcohol. En: *Las adicciones en México: dimensión, impacto y perspectivas*. México, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (en prensa).
 17. NICOLINI H., ORTEGA H., DE LA FUENTE J. R. Aspectos bioquímicos y etiopatogénicos de la demencia senil tipo Alzheimer. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat.*, 1988, 34, 343-348.
 18. HOLZMAN P.: Recent Studies of Psychophysiology in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987, 13, 49-75.
 19. OLBRICH R. Electrodermal Activity and Its Relevance to Vulnerability Research in Schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1989, 155 (Supp. 5), 40-45.
 20. DE LA FUENTE J. R., SALIN R., GUTIERREZ R., et al: Alteraciones en el sueño de enfermos deprimidos. *Salud Mental* 1985, 8 (2), 75-77.
 21. MEZQUITA R.: Presencia de depresión en pacientes hipotiroideos. *Salud Mental* 1985, 8 (1), 90-93.
 22. DE LA FUENTE J. R.: Psychoendocrinology. *Mayo Clin. Proc.* 1979, 54, 109-118.
 23. DE LA FUENTE J. R. y ORTEGA H.: La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría. *Salud Mental* 1987, 10 (1), 23-30.
 24. MALEK-AHMADI P., BERHMAN, P. Depressive Syndrome Induced by Oral Contraceptives. *Dis Nerv System* 1976, 37, 406-410.
 25. BROWN C., SEGGIE J., CHAMBERS J., et al: Psychoendocrinology and Growth Hormone: A Review. *Psychoneuroendocrinology* 1978, 3, 131-142.
 26. COWLEY D., ARANA G. The Diagnostic Utility of Lactate Sensitivity in Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47, 277-284.
 27. VAN KAMMEN D. & MURPHY D. Prediction of Imipramine Antidepressant Response by a One day D-anphetamine Trial. *Am J Psychiatry* 1978, 135, 1179-1194.
 28. SCHILDKRAUT J., ORSULAK P., SCHATZBERG A., et al: Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders. I. Differences in Urinary MHPG and other Catecholamine Metabolites in Clinically Defined Subtypes of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978, 35, 1427-1433.
 29. BANKI C.: Serotonin: ¿La Chica de Moda in Biological Psychiatry?. *Biol Psychiatry* 1991, 29, 949-952.
 30. HOLDEN C.: Depression: The News Isn't Depressing. *Science* 1991, 254, 1450-1452.
 31. EGELAND J. A., GERHARD D., PAULS D., et al: Bipolar Affective Disorder Linked to DNA Markers on Chromosome 11. *Nature* 1987, 325, 783-787.
 32. HODGKINSON S., SHERRINGTON R., GURLING H., et al: Molecular Genetic Evidence for Heterogeneity in Manic Depression. *Nature* 1987, 325, 805-806.
 33. DETERA-WALDEIGH S. D., BERRETINI W., GOLDIN L., et al: Close Linkage of c-Harvey-ras-1 and the Insulin Gene to Affective Disorder is Ruled out in three North American Pedigrees. *Nature* 1987, 325, 806-808.
 34. MENDLEWICZ J., SEVY S., BROCAS H., et al: Polymorphic DNA Marker on X Chromosome and Manic Depression. *Lancet* 1987, 301, 1230-1232.
 35. BARON M., RISCH N., HAMBURGE R., et al: Genetic Linkage between X Chromo-

- 1990, 3, 79-82.
9. KUPPERMAN S., GAFFNEY G., HAMDAN-ALLEN G., et al. Neuroimaging in Child and Adolescence Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, 29(2), 159-172.
 10. REIMAN E., RAICHLER M., ROBINS E., et al. Neuroanatomical Correlates of a Lactate-induced Anxiolytic Attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 493-500.
 11. SMALL G., KUHL D., RIEGE W., et al. Cerebral Glucose Metabolic Patterns in Alzheimer's Disease: Effect of Gender and Age at Dementia Onset. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 527-532.
 12. SZYMANSKI S., KANE J. & LIEBERMAN, J. A selective Review of Biological Markers in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1991, 17 (1), 99-111.
 13. BAXTER L., PHELPS M., MAZZIOTA J., et al. Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44 (3), 211-218.
 14. BAXTER L., SCHWARTZ J., PHELPS M., et al. Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46, 243-250.
 15. ST. CLAIR D., BLACKWOOD D. & MUIR W. P300 Abnormally in Schizophrenic Subtypes. *J Psychiat Res* 1989, 23, 49-55.
 16. NICOLINI H. Aspectos genéticos del abuso del alcohol. En: *Las adicciones en México: dimensión, impacto y perspectivas*. México, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (en prensa).
 17. NICOLINI H., ORTEGA H., DE LA FUENTE J. R. Aspectos bioquímicos y etopatogénicos de la demencia senil tipo Alzheimer. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat.*, 1988, 34, 343-348.
 18. HOLZMAN P.: Recent Studies of Psychophysiology in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987, 13, 49-75.
 19. OLBRICH R. Electrodermal Activity and its Relevance to Vulnerability Research in Schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1989, 155 (Supp. 5), 40-45.
 20. DE LA FUENTE J. R., SALIN R., GUTIERREZ R., et al: Alteraciones en el sueño de enfermos deprimidos. *Salud Mental* 1985, 8 (2), 75-77.
 21. MEZQUITA R.: Presencia de depresión en pacientes hipotiroideos. *Salud Mental* 1985, 8 (1), 90-93.
 22. DE LA FUENTE J. R.: Psychoendocrinology. *Mayo Clin. Proc.* 1979, 54, 109-118.
 23. DE LA FUENTE J. R. y ORTEGA H.: La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría. *Salud Mental* 1987, 10 (1), 23-30.
 24. MALEK-AHMADI P., BERHMAN, P. Depressive Syndrome Induced by Oral Contraceptives. *Dis Nerv System* 1976, 37, 406-410.
 25. BROWN C., SEGGIE J., CHAMBERS J., et al: Psychoendocrinology and Growth Hormone: A Review. *Psychoneuroendocrinology* 1978, 3, 131-142.
 26. COWLEY D., ARANA G. The Diagnostic Utility of Lactate Sensitivity in Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47, 277-284.
 27. VAN KAMMEN D. & MURPHY D. Prediction of Imipramine Antidepressant Response by a One day D-amphetamine Trial. *Am J Psychiatry* 1978, 135, 1179-1194.
 28. SCHILDKRAUT J., ORSULAK P., SCHATZBERG A., et al: Toward a Biochemical Classification of Depressive Disorders. I. Differences in Urinary MHPG and other Catecholamine Metabolites in Clinically Defined Subtypes of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978, 35, 1427-1433.
 29. BANKI C.: Serotonin: ¿La Chica de Moda in Biological Psychiatry?. *Biol Psychiatry* 1991, 29, 949-952.
 30. HOLDEN C.: Depression: The News Isn't Depressing. *Science* 1991, 254, 1450-1451.
 31. EGELAND J. A., GERHARD D., PAULS D., et al: Bipolar Affective Disorder Linked to DNA Markers on Chromosome 11. *Nature* 1987, 325, 783-787.
 32. HODGKINSON S., SHERRINGTON R., GURLING H., et al: Molecular Genetic Evidence for Heterogeneity in Manic Depression. *Nature* 1987, 325, 805-806.
 33. DETERA-WALDEIGH S. D., BERRETINI W., GOLDIN L., et al: Close Linkage of c-Harvey-ras-1 and the Insulin Gene to Affective Disorder is Ruled out in three North American Pedigrees. *Nature* 1987, 325, 806-808.
 34. MENDLEWICZ J., SEVY S., BROCAS H., et al: Polymorphic DNA Marker on X Chromosome and Manic Depression. *Lancet* 1987, 301, 1230-1232.
 35. BARON M., RISCH N., HAMBURGE R., et al: Genetic Linkage between X Chromo-

- some Markers and Bipolar Affective Illness. *Nature* 1987, 326, 389-392.
36. BASSET A., MCGILLIVRAY B., JONES B., et al: Partial Trisomy Chromosome 5 Cosegregating with Schizophrenia. *Lancet* 1988, 9, 799-801.
37. SHERRINGTON R., BRYNJOLFSSON J., PETTURSSON H., et al: Localization of a Susceptibility Locus for Schizophrenia on Chromosome 5. *Nature* 1988, 336, 164-167.
38. ST. GEORGE-HYSLOP P., TANZI R., POLINSKI R., et al: The Genetic Defect Causing Familial Alzheimer's Disease Maps on Chromosome 21. *Scienca* 1987, 235, 885-890.
39. GUSELLA J., WEXLER N., CONNALLY P., et al: A Polymorphic DNA Marker Genetically Linked to Huntington's Disease. *Nature* 1983, 306, 234-238.



I.D.I.A.

Instituto Interdisciplinario de Investigación y Asistencia
Integrante de la red S.O.S. drogue International.

Director Dr. Bruno Bulacio

TRAYECTORIA

INVESTIGACION

SINGULARIDAD

*Seminario de Formación
Grupos de Investigación*

*Para la clínica
del paciente tóxico-mano.
Asesoramiento familiar*

**Orientación, Tratamiento,
Prevención, Asesoramiento Profesional
Investigación y Docencia.**

I.D.I.A., Maipú 863, 10° "A", (1006) Cap. Fed.

Tel. 322 - 7822

ARTICULOS DE INVESTIGACION

Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas

Humberto Nicolini,
Beatriz Camarena,
Juan Ramón de la Fuente R.

Palabras clave: Genes candidatos · Psiquiatría · Mapeo

Se describe el procedimiento de obtención de una serie de sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que pueden constituir buenos candidatos para el mapeo genético de enfermedades psiquiátricas, y se comentan las ventajas que reporta el empleo de esta estrategia de mapeo.

Chromosomal Molecular Mapping in Psychiatric Disorders

Key words: Candidate genes · Psychiatry · Mapping

This paper describes the procedure to obtain some DNA probes likely to be good candidate genes for mapping major psychiatric disorders. The advantages in using this mapping strategy are discussed as well.

Introducción. Una de las áreas de más interés en la investigación actual en psiquiatría, es la localización cromosómica de los genes que predisponen a padecer de los principales trastornos psiquiátricos¹. La evidencia más sólida de que una enfermedad está causada por un gen es la localización cromosómica de éste. Las técnicas de la biología molecular permiten disponer de un gran número de marcadores genéticos distribuidos a través de todo el genoma con una resolución de aproximadamente 10 centimorgans (cM). Recuérdese que 1 cM equivale a 1 millón de pares de bases aproximadamente².

Dr. Humberto Nicolini. Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, Programa Universitario de Investigación en Salud, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco n° 101, Col. San Lorenzo Hipulco, Del. Tlalpan, 14370 México DF - México.

La tarea del mapeo cromosómico, en las enfermedades psiquiátricas, se lleva a cabo por medio de las técnicas de *linkage* o enlace génico^{3, 4, 5, 7, 8}. Esta metodología parte de la hipótesis que propone que cuando dos alelos se encuentran muy cercanos uno del otro van a segregar juntos, porque la posibilidad de que recombinen y se transmitan en diferentes cromosomas es directamente proporcional a la distancia que los separa.

Los estudios de enlace génico tienen por objetivo tratar de establecer la probabilidad de que dos *loci* se encuentren muy cercanos. Esta probabilidad se calcula a partir de observar la segregación de los alelos y sus recombinaciones. La medida indirecta de la distancia entre los genes se denomina Theta (θ). La probabilidad de estar muy cerca los *loci*, o enlazados, se compara con la que tendrían si no se encontrarían muy cerca entre sí; es decir, no enlazados.

La significancia de este enlace se calcula a través del índice Lod (del inglés, *log of the odds*). Este índice es el cociente de la división entre la probabilidad de la familia (PF), bajo la suposición de que los genes se encuentran enlazados (calculándose esta probabilidad a distintas fracciones de la frecuencia de recombinación θ menores que la segregación independiente de 0,5), y la probabilidad de que, en la familia, los dos genes (el de la enfermedad y la sonda), segreguen al azar ($\theta = 0,5$).

$$\text{Índice Lod} = \text{PF}(\theta < 0,5) / \text{PF}(\theta = 0,5)$$

Al cociente de esta operación se le toma su logaritmo base diez, lo que permite sumar los índices obtenidos de diferentes familias en la misma frecuencia de recombinación^{3,4}.

El Comité de Mapeo del Genoma Humano⁶ ha establecido el nivel de significancia con la obtención de un índice Lod $> +3$, y el nivel de significancia para descartar enlace con un índice Lod < -2 .

Los marcadores genéticos más utilizados para propósitos de mapeo por medio de técnicas de biología molecular son los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR). El estudio de mapeo cromosómico por medio de PLFR se puede realizar únicamente en familias que tengan cuando menos dos de sus miembros afectados y otros dos sanos, de tal manera que su patrón de PLFR sirva como referencia para el análisis del ADN del resto de los familiares en estudio.

Los PLFR son fragmentos de ADN que pueden formar parte de un gen o bien ser secuencias que no codifiquen (secuencias anónimas). La característica común de los PLFR es la generación de polimorfismos al identificar el ADN de los sujetos al cual hibridizan, y que ha sido cortado con las endonucleasas de restricción.

En la actualidad hay una gran número de PLFR distribuidos a lo largo de todo el genoma¹⁰. Algunos de los PLFR son genes

que codifican para diversas enzimas y receptores del sistema nervioso central (SNC), y resultan de interés clínico ya que pudieran tener un significado relevante en la fisiopatología de algunos padecimientos psiquiátricos.

Existe cierta evidencia sugestiva de que algunas de las principales enfermedades psiquiátricas están causadas por el efecto fundamental de un gen único¹¹ que, al mutarse, deja de realizar su función normal en el SNC. La presencia de esta supuesta mutación debiera producir cambios en la secuencia del ADN, de tal manera que aparezcan o desaparezcan sitios de reconocimiento para endonucleasas de restricción, generándose así segmentos polimórficos de ADN susceptibles de ser estudiados por la técnica estadística del enlace génico.

Objetivos. El objetivo de este estudio, fundamentalmente metodológico, estriba en proponer una estrategia de mapeo genético que tenga las ventajas tanto del mapeo al azar como del uso de genes candidatos; así como describir el método de obtención y purificación que hemos desarrollado en nuestro laboratorio para las sondas de ADN.

Métodos. Las sondas de ADN son obtenidas de dos fuentes principales: directamente del investigador que las clonó, o bien del *American Type Culture Collection* (ATCC). Estas sondas, a su vez, se distribuyen frecuentemente en dos formas: contenidas en plásmidos purificados (ADN de las bacterias, que es diferente al cromosomal y tiene una función de protección), o contenidos en plásmidos dentro de la bacteria *E. coli*.

Si la sonda está en un plásmido ya purificado, ésta se tiene que aislar del ADN del plásmido por medio del uso de enzimas de restricción, que separan el ADN de la sonda (inserto) del ADN del plásmido (vector) que lo contiene.

Posteriormente, los fragmentos de ADN (de inserto y vector) se corren en un gel de agarosa o acrilamida por electroforesis, lo que permite tener una visualización clara de

ambos fragmentos. La cantidad de la sonda extraída de esta fuente es relativamente pequeña (5 µg de ADN). Si la sonda es enviada en plásmido contenido en *E. coli*, se cultivan las células (amplificación) y después se aísla el ADN del plásmido. La ventaja de esta forma es la cantidad de sonda que se obtiene: alrededor de 500 µg por 1 litro de cultivo de bacterias.

El método para la extracción de plásmido es una modificación del descrito por Maniatis⁹. Las bacterias son inicialmente cultivadas en placas de agar por 24 horas y se resiembran en 10 ml de medio de cultivo líquido (tipo LB) 16 horas a 37°C. Este cultivo se resiembra nuevamente en 150 ml del mismo medio. El cultivo final se centrifuga a 3000 rpm por 15 min. a 4°C, se decanta y la pastilla se resuspende en 10 ml de una solución de glucosa 50 mM, tris-Cl pH 7,8 al 25 mM y EDTA pH 8,0 al 10 mM fría. Posteriormente se añaden 20 ml de una solución fría de NaOH 0,2 N y SDS al 1%. Se deja 5 minutos en hielo y se agregan 15 ml de una solución constituida por NaAcO al 5M y ácido acético glacial al 11,5%; se deja 15 minutos en hielo y se centrifuga a 3600 rpm por otros 15 min. El sobrenadante se recupera y se extrae con fenol (1/1). A

la fase acuosa se le añade un volumen de una solución de fenol/cloroformo/alcohol isoamílico (25/24/1). Se extrae la fase acuosa y se precipitan los ácidos nucleicos con 2 volúmenes de etanol absoluto y un décimo del volumen total de NaAcO al 3M por 18 horas a -70°C. Al día siguiente se centrifuga a 3000 rpm, por 15 min. a 4°C, se desecha el sobrenadante, se deseca la pastilla y se disuelve en 150 µl de TE.

Cada sonda obtenida por este método es digerida con la enzima apropiada y, posteriormente, son separadas del vector en geles de agarosa al 0,8%.

Resultados. El proceso de selección de las sondas en este estudio se hizo sobre la base de su relevancia funcional en el SNC, el índice CIP (Contenido de Información Polimórfica) y su disponibilidad. Los datos se obtuvieron del catálogo de genes clonados publicado por el Comité del Genoma Humano en 1989. En el Cuadro 1 se presenta una relación de todas las sondas, sus loci en el genoma y su relación funcional con el SNC o con algunos trastornos psiquiátricos.

En el Cuadro 2 se describe el peso molecular del inserto correspondiente a

Cuadro 1.- Genes candidatos relevantes en psiquiatría

Nombre del gen	Locus (Clona)	Importancia
Factor de crecimiento	1p13-22 (NGFB)	Desarrollo SNC
Proopiomelanocortina	2p23 (POMC)	Trastornos afectivos
Receptor H. tiroidea	3p24 (THRB)	Trastornos afectivos
Alfa-feto proteína	4q11-13 (AFP)	Trastorno tubo neural
Receptor B. Adrenérgico	5q31-32 (ADRB2)	Esquizofrenia, depresión
Segmento anónimo	5q23-33(D5S70)	Esquizofrenia
Receptor estrógeno	6q24-27 (ESR)	Depresión
Receptor alfa-2	10q24-26 (ADRA2)	Esquizofrenia, depresión
Tirosina-hidroxilasa	11p15 (TH)	Depresión, angustia
Fenilalanina-hidroxilasa	12q22-24 (FAH)	Alteraciones cognitivas
Receptor retinoico	17q21 (RARA)	Mensajero SNC
Proteína de mielina	18q22-23 (MBP)	Aulismo, esquizofrenia
Segmento anónimo	Xp11 (DXS7)	Trastorno bipolar
Segmento anónimo	Xq27 (DXS90)	Bipolar, X-frágil

Cuadro 2. Características moleculares de los genes candidatos.

Clona/Vector	Inserto (Kb)	Enzima*
NGFB/pBR325	6,5	EcoRI
POMC/pBR322	1,2	PstI
THRB/pGEM-1	2	BamHI
AFP/pBR322	1,22	PstI
ADRB2/pUC18	2	EcoRI
D5370/pBR322	5	EcoRI
ESR/pBR322	1,3	EcoRI
ADRA2/pUC18	5,5	BamHI
TH/bBluescript	2,3	EcoRI
FAH/pBR322	2,4	EcoRI
RARA/pTZ19R	1,6	EcoRI + KpnI
MBP/pUC8	0,9	EcoRI
DXS7/pSP64	1,2	EcoRI
DXS90/pAT153	2,7	BamHI

*Enzima que separa al inserto del vector

cada una de las sondas descritas en el Cuadro 1. Los gels donde se aprecia la banda del inserto, separada por electroforesis y enzimas de restricción se ilustran en la Figura 1.

Con estas sondas se cubre una región total de aproximadamente 150cM en 12 cromosomas, lo que representa aproximadamente un 4,5% del genoma.

Discusión. El uso de un protocolo de mapeo con sondas distribuidas a lo largo del genoma que representan a genes candidatos constituye una herramienta más poderosa que las tradicionalmente empleadas en este tipo de estudios.

Por el contrario, el empleo de sondas distribuidas a lo largo de todo el genoma donde no existe ningún vínculo funcional con la enfermedad que se está estudiando, constituye una estrategia de mapeo costosa y tediosa, en especial si se trata de realizarla en un laboratorio pequeño. Aunque, desde el punto de vista teórico-estadístico, constituye el abordaje ideal, para fines prácticos los estudios sustentados en este método sólo pueden realizarse si forman parte de un proyecto multinacional.

Por otro lado, el uso de un sólo gen candidato constituye un abordaje teórico interesante aunque con poder estadístico limitado. De ahí que el empleo de una estrategia intermedia puede constituir el abordaje más adecuado, tanto teórico como práctico, sobre todo para los grupos que empiezan a desarrollar investigación en este área.

El conocimiento cabal de las bases genéticas de las enfermedades psiquiátricas es fundamental para entender lo que realmente ocurre en estos pacientes. Si se encuentra el *locus* específico de una enferme-



Figura 1. Genes candidatos para mapeo genético molecular de trastornos psiquiátricos. En esta figura se muestran los diferentes genes candidatos (insertos), separados de sus vectores correspondientes por medio de enzimas de restricción y electroforesis en gels de agarosa al 0,8%.

dad, será posible la clonación del gen (genética reversa) y, en consecuencia, el esclarecimiento de su función. El desarrollo de estas metodologías constituye sin duda un avance importante para el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades mentales y para el diseño de agentes terapéuticos más efectivos.

Agradecimientos. Este trabajo se realizó en parte gracias a un donativo del Programa Universitario de Investigación en Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México y de una beca en Biología Molecular de la Secretaría de Salud de México.

Referencias bibliográficas

1. BARON M., RISCH N., HAMBURGE R., MANDEL B. *et al.* Genetic Linkage Between X Chromosome Markers and Bipolar Affective illness, *Nature*, 1987, 326, 389-392.
2. BERRETINI W.H., GOLDIN L., GERNERTER J., GEJMAN P. *et al.* X-chromosome Markers and Manic Depressive illness: Rejection of Linkage to Xp28 in Nine Bipolar Pedigrees, *Arch Gen Psychiat*, 1990, 47, 366-373.
3. DAVIES K. & READ A. *Molecular Basis of Inherited Disease*, Washington, IRL, 1989.
4. DETERA-WALDEIGH S.D., BERRETINI W., GOLDIN L., BCORMAN D. *et al.* Close Linkage of c-Harvey-ras-1 and the Insulin Gene to Affective Disorder.
5. EGELAND J.A., GERHARD D., PAULS D., SUSSEX J. *et al.* Bipolar Affective Disorder Linked to DNA Markers on Chromosome 11, *Nature*, 1987, 325, 783-787.
6. McALPINE P., SHOWS T., BOUCHEIX C., STRANE L. *et al.* Human Gene Mapping-10, *Cytogenet Cell Genet*, 1989, 51, 13-66.
7. MENDELEWICZ J., SEVY S., BROCCAS H., SIMON P. *et al.* Polymorphic DNA Marker on X Chromosome and Manic Depression, *Lancet*, 1987, 30(1), 1230-1232.
8. NICOLINI H. Los nexos genéticos (*Linkage*) de las entidades psiquiátricas, *Salud Mental*, 1989, 12, 47-51.
9. SAMBROCK J., FRITSCH E. & MANIATIS T. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual* (2nd ed), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
10. STEPHENS C., CAVANAUGH M., GRADIE M., MADOR M. *et al.* Mapping the Human Genome: Current Status, *Science*, 1990, 250, 237-250.
11. VANDENBERG S., MANES S. & PAULS D. *The Heredity of Behavior Disorders in Adults and Children*, New York, Plenum, 1986.

Evaluación neuropsicológica de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo: evidencia de alteraciones en el sistema nervioso central

Gabriela Galindo*,**
Francisco Pérez*
Manuel Sánchez de Carmona*
Mónica Wolff*
Elsa Tirado*
José Eduardo San Esteban**
Humberto Nicolini*

Summary

Neuropsychological research in Obsessive Compulsive Disorder (OCD) has been related only to imaging and electrophysiologic aspects of the disease. For our knowledge, a complete neuropsychological evaluation has not been performed up to this moment.

Objetivo: describe the Neuropsychological behavior of a group patients with OCD and its possible relation with clinical parameters.

Method: patients were recruited from the Mexican Institute of Psychiatry, according the DSM III-R criteria for OCD. Rating of symptom severity was performed using the Yale-Brown Scale. The neuropsychological evaluation was performed with the Luria-Nebraska neuropsychological battery (LNNB). This instrument was analyzed at three different levels: clinical scales, summary scales, factor and localization scales. All patients were free of medication at the time of evaluation.

Results: thirty-two patients were included, 19 female and 13 male, with a mean age of 35 years (range 16-67). The age at onset of the disorder was 22 years (range 12-47) with a mean duration of 14 years (1-40). The clinical scales that were impaired in more than 25% of the sample were rhythm, visual, arithmetic, memory and intellectual processes. Using the same criteria none of the localization scales was impaired, but in the summary scales and factor scales we founded frequent elevations in the concept recognition and management processes, complex memory and arithmetics. The alteration in the arithmetic abilities ($F = 4.2; p = 0.05$) and in the motor writing abilities ($F = 6.1; p = 0.02$) were associated with the severity of compulsive symptoms. A similar relationship was found between the impairment of the profile elevation scale and the obsessions severity ($F = 6.8; p = 0.01$).

Conclusions: The Neuropsychological findings could mean a dysfunction of the right hemisphere in the frontal-temporal area. Some of the cognitive impairments could be related with OCD symptom severity.

Resumen

Estudios previos han investigado de manera tangencial signos neuropsicológicos en relación con técnicas de imagen y de electrofisiología en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Sin embargo, ninguno de éstos ha sido diseñado bajo

* División de Servicios Clínicos, Instituto Mexicano de Psiquiatría
** Unidad de Investigación en Neuropsicología Clínica

una metodología de investigación específicamente neuropsicológica.

Objetivo: Describir el comportamiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con TOC y su posible relación con parámetros clínicos.

Método: Los pacientes fueron seleccionados del Instituto Mexicano de Psiquiatría con el diagnóstico de TOC de acuerdo al DSM III-R. La severidad de los síntomas se evaluó por medio de la Escala Yale-Brown. La valoración neuropsicológica se realizó a través de la Batería de Luria-Nebraska (BNLN), instrumento que permite la evaluación cuantitativa de un perfil de funcionamiento en tres diferentes niveles de análisis: escalas clínicas, sumarias, de factor y de localización. Todos los pacientes fueron valorados previo al inicio del tratamiento farmacológico.

Resultados: Se estudiaron un total de 32 pacientes, 19 femeninos y 13 masculinos, con un promedio de edad de 35 años (16-67). La edad de inicio del padecimiento fue de 22 años (12-47) con una duración promedio de 14 años (1-40). De las escalas clínicas de la BNLN se alteraron en más de un 25% de la población: ritmo, visual, aritmética, memoria y procesos intelectuales. Bajo el mismo criterio ninguna de las escalas de localización se alteró, mientras que en las escalas sumarias y de factor se encontraron elevaciones significativas en los procesos de reconocimiento y manejo de conceptos, memoria compleja y aritmética. La alteración en la habilidad aritmética ($F = 4.2; p = 0.05$) y en la calidad motora de la escritura ($F = 6.1; p = 0.02$) se asoció con una severidad mayor de los síntomas compulsivos. Una relación similar se encontró entre la alteración de la escala de elevación del perfil y la severidad de las obsesiones ($F = 6.8; p = 0.01$).

Conclusiones: Los hallazgos neuropsicológicos reflejan compromiso en el funcionamiento del sector fronto-temporal del hemisferio cerebral derecho. Algunas de las alteraciones pueden estar relacionadas con la severidad de los síntomas del TOC.

Introducción

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es una entidad clínica psiquiátrica cuya sintomatología consiste en la presencia de ideas obsesivas y conductas compulsivas que ocasionan un intenso malestar e interferencia significativa con la rutina habitual del individuo, con su funcionamiento laboral y en sus relaciones con los demás (1).

A pesar del malestar que este padecimiento genera, los pacientes tratan de esconder su condición por miedo a ser estigmatizados por la sociedad. Así, exhiben gran temor de comunicar sus síntomas, aún a sus familiares o a sus médicos y con poca frecuencia solicitan ayuda profesional (38,40). Por esta razón, anteriormente se pensaba que se trataba de un trastorno de baja prevalencia. Sin embargo, de acuerdo con datos epidemiológicos recientes, al menos en los Estados Unidos de Norte América se presume que la prevalencia es del 2% al 3%, en igual proporción hombre mujer (39).

A lo largo de la historia se han formulado diversas teorías en torno a la etiología de este padecimiento y la idea de que el TOC pudiese estar relacionado con una perturbación orgánica cerebral fue expuesta por Tuke desde finales del siglo XIX, quien argumentaba que los síntomas característicos del trastorno con frecuencia se encontraban presentes en la encefalitis de Von Economo y en la epilepsia del lóbulo temporal (17). Sin embargo, no es sino hasta épocas recientes que se han sistematizado estudios que aportan resultados a favor de esta hipótesis.

Actualmente existe un gran número de reportes en la bibliografía que sostienen que la sintomatología característica del TOC puede aparecer en asociación con ciertos padecimientos que se sabe alteran el funcionamiento del sistema nervioso, mientras que en otros casos, es posible identificar antecedentes neurológicos relevantes en la historia personal del paciente con este trastorno. De la misma manera, la respuesta a la farmacoterapia y la evaluación del sistema nervioso a través de técnicas neurofisiológicas y de imagen y por medio de estudios neuropsicológicos, reportan la existencia de alteraciones diversas en estos pacientes, que señalan compromiso en el funcionamiento de áreas cerebrales específicas. Estos hechos han dado lugar al desarrollo de modelos neurobiológicos del TOC, algunos basados en conceptos anatómicos y otros en conceptos neurofarmacológicos (3,13,14,16,20,40).

Los modelos que se desarrollan a partir de conceptos anatómicos, en principio, centran su atención sobre la aparición de la sintomatología propia del TOC en otros padecimientos de índole neurológica cuyos mecanismos neurofisiopatogénicos son conocidos, o pueden documentarse a través de técnicas paraclínicas. Así, establecen relación entre la disfunción de ciertas estructuras cerebrales y la conducta anómala. Dentro de esta línea de investigación, fundamentalmente se hipotetiza que los ganglios basales y la corteza frontal juegan un papel determinante en la fisiopatología del TOC (24,42,47,48,49).

Otra fuente de apoyo a los modelos neurobiológicos del TOC a partir de conceptos anatómicos, está constituida por el hecho de que la sintomatología obsesivo compulsiva puede aparecer después de un traumatismo craneoencefálico o porque, en algunos casos extremos, puede ser tratada por medio de neurocirugía. Dentro de estos estudios se pone atención particular a la participación de los sectores temporales y especialmente frontales, de la corteza cerebral en los síntomas obsesivos y/o compulsivos (10,21,22,31,32).

Por otra parte los avances en la ingeniería biomédica han dado lugar al desarrollo de diversas técnicas que permiten evaluar, desde un punto de vista anatómico y fisiológico, las condiciones del sistema nervioso central en vivo. El empleo de estas técnicas en el estudio de pacientes con TOC ha creado otras líneas de investigación, que buscan dar sustento a las hipótesis neurobiológicas del trastorno. Se han estudiado diversos grupos de pacientes, por lo general comparándolos con sujetos normales, a través de Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o Electroencefalograma (EEG) (6,19,26), por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (41) y a través de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (2,3,4,5,27,29,36,46). La mayoría de estas investigaciones ha encontrado trastornos anatómicos y funcionales, tanto en áreas específicas de la corteza frontal, como en estructuras de los ganglios basales.

Dentro de esta misma línea de investigación, se advierte que un porcentaje de los estudios incluyen estrategias de examen neuropsicológico y que existe un número reducido diseñado específicamente con el objetivo de estudiar las condiciones neuropsicológicas de estos pacientes (7,23,50).

El tamaño de las muestras evaluadas en todos estos estudios en promedio ha sido de 20 sujetos no latinoamericanos. Ninguno de ellos fue diseñado a partir de una metodología de investigación específicamente neuropsicológica, por lo que en muchos casos, los hallazgos no pueden ser interpretados en forma adecuada, faltando elementos para formular conclusiones. En este sentido, destaca el hecho de que los pacientes por lo general fueron evaluados a través de diversas pruebas con formatos de puntuación diferentes, que exploran funciones particulares, que no pudieron ser comparadas con otras que quedaron fuera del esquema de evaluación.

En este estudio, a través de una sola Batería Neuropsicológica, evaluamos el perfil completo de un grupo de 32 pacientes mexicanos con TOC.

Objetivos

1. Describir el comportamiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con TOC.
2. Estudiar la posible relación entre diferentes parámetros clínicos y el comportamiento neuropsicológico.

Métodos

Población a estudiar

Los casos de TOC fueron definidos como todos aquellos pacientes que reunían los criterios del DSM III-R para TOC, considerando de manera separada y como no excluyente al diagnóstico, la presencia de tics crónicos múltiples (TCM). Los pacientes seleccionados habían acudido a la División de Servicios Clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría, tanto al área de consulta externa como de hospitalización, previo

consentimiento del paciente y de su médico tratante. A todos ellos se les pidió firmar una hoja de consentimiento y en algunos casos, los familiares en primer grado fueron evaluados por el "Método de Estudio Familiar" como parte de una investigación paralela (Nicolini, 1993).

Instrumentos de evaluación

Los diagnósticos se realizaron por medio de una entrevista estructurada (DIS) (9) y el criterio clínico de dos psiquiatras en forma independiente con base en el DSM III-R. También se realizó una evaluación clínica adicional que consistió en la aplicación de la escala Yale-Brown para TOC, versión en español (33,34).

Todos los evaluadores clínicos fueron psiquiatras quienes recibieron un curso de entrenamiento específico para la aplicación de los instrumentos.

La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo por 2 psicólogas debidamente capacitadas en la aplicación y calificación de la Bateria Neuropsicológica de Luria-Nebraska (BNLN). Este instrumento proporciona en principio un perfil completo que refleja el funcionamiento neuropsicológico del paciente, al tiempo en que permite un análisis de los resultados a partir de diferentes niveles. Los 269 reactivos se agrupan de varias formas para obtener las escalas clínicas, que evalúan funciones neuropsicológicas; las escalas sumarias y de localización, que representan índices de discriminación y las llamadas de factor, que evalúan

habilidades cognitivas. Para la interpretación de los resultados, el perfil se analiza a partir de la elevación de las escalas por encima de un Nivel Crítico (N.C.) particular para cada paciente, que se establece por medio de una fórmula que considera tanto su grado de escolaridad como su edad. Además, esta batería cuenta con la ventaja de ser un instrumento teórico-psicométrico, ampliamente estudiado en diversos tipos de poblaciones (15).

Todos los pacientes fueron valorados previo al inicio del tratamiento farmacológico.

Resultados

Descripción de la muestra.

Se estudiaron un total de 32 pacientes, 19 (59%) femeninos y 13 (41%) masculinos, con una edad promedio de 35 años (rango de 16 a 67). La escolaridad promedio de la muestra fue de 10 ± 3.4 años. La edad promedio de inicio del padecimiento fue de 22 años (rango de 12 a 47) con una duración media de 14 años (rango de 1 a 40).

A 25 de los 32 pacientes se les evaluó la severidad de las obsesiones y compulsiones a través de la Escala de Yale-Brown. El puntaje total promedio de la escala fue de 26 ± 8 puntos, con una media en la subescala de obsesiones de 13 ± 4 puntos y con media de 13 ± 5 puntos en la subescala de compulsiones.

En 27 de los 32 pacientes se realizó historia familiar, 12 de ellos (44%) presentaron antecedentes familiares positivos para TOC y/o TCM.

Variables Neuropsicológicas

Los resultados obtenidos en las escalas clínicas de la BNLN, muestran que por lo menos en un 25% de la población estudiada se elevaron por arriba del nivel crítico particular de cada paciente, las escalas de ritmo, visual, aritmética, memoria y procesos intelectuales (figura 1).

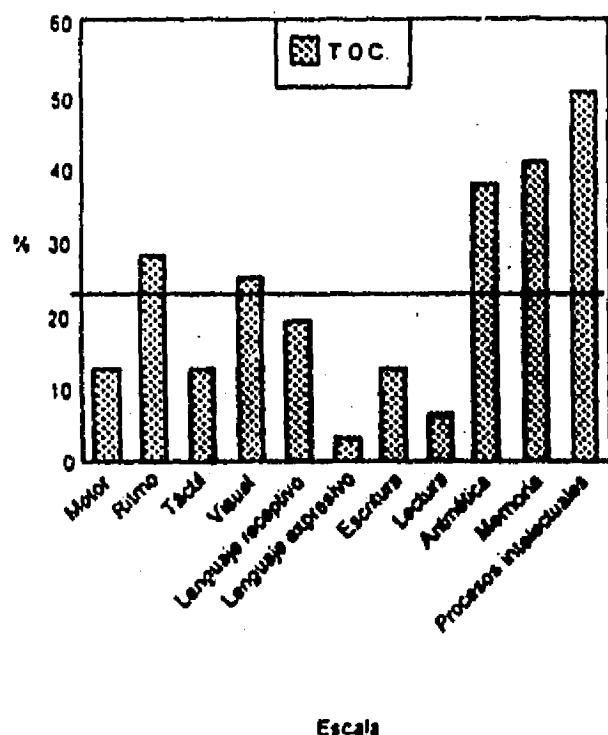
La figura 2 contiene las elevaciones de las escalas sumarias y de factor, que por lo menos un 35% de la población estudiada las elevó por encima de su nivel crítico.

Ninguna escala de localización se alteró en más de un 25% de los casos estudiados.

Con el propósito de analizar la relación entre las alteraciones cognitivas y las deficiencias neuropsicológicas encontradas, se procedió a realizar un análisis de correlación entre las escalas clínicas y las sumarias y de factor. Se tomaron en cuenta sólo aquellas correlaciones con una r mayor o igual a 0.7, $p = 0.001$, dado que se considera que dicho valor tiene un significado clínico (Tabla 1).

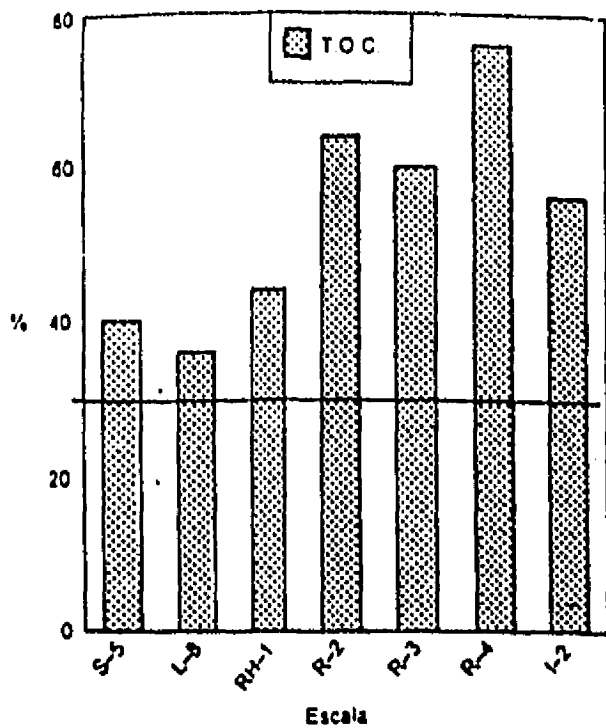
Relación entre parámetros clínicos y comportamiento neuropsicológico

Historia familiar. En aquellos sujetos con historia familiar positiva, se registró una tendencia hacia elevar la escala de localización temporal izquierda (chi



* > de 25% de la población alterada
n = 32

Figura 1. Escalas clínicas alteradas



* > de 35% de la población alterada
n = 25

S-5 alteración global
R-2 conceptos relacionales
R-3 reconocimiento de conceptos
R-4 relaciones verbales espaciales
ME-2 memoria compleja y visual
I-2 aritmética verbal compleja
I-3 aritmética verbal simple

Figura 2. Alteración de escalas sumarias y de factor.

cuadrada = 3.1, $p = 0.07$) y a mantener por debajo del nivel crítico las escalas de aritmética (χ^2 cuadrada = 3.3, $p = 0.06$) y de elevación de perfil (χ^2 cuadrada = 3.4; $p = 0.06$), al compararlos como grupo contra los pacientes sin antecedentes familiares.

Severidad de la enfermedad: Al comparar las variables neuropsicológicas con la severidad de la enfermedad evaluada por medio de la Escala de Yale-Brown, se encontró que aquellos sujetos que alteraron la escala de elevación de perfil, tenían mayor severi-

CUADRO 1
Correlación de escalas clínicas con escalas sumarias y de factor

	Ritmo	Visual	Art	Memoria	Proc. Int.
S-4	—	0.76*	0.82*	—	0.73*
S-5	—	0.85*	0.84*	—	0.75*
RH-1	0.85*	—	—	—	—
V-1	—	0.76*	0.72*	—	—
A-1	—	0.79*	0.93*	—	0.71*
ME-2	—	—	—	0.74*	—

* $p < 0.001$ (n = 32)

S-4 = Elevación del perfil. S-5 = Detenoro. RH-1 = Percepción del ritmo. V-1 = Agudeza visual y denominación. A-1 = Cálculos aritméticos. ME-2 = Memoria compleja y visual.

dad de las obsesiones ($F = 6.8$, $p = 0.01$). Los sujetos que mostraron alteraciones en la habilidad aritmética ($F = 4.2$; $p = 0.05$) y en la calidad motora de la escritura ($F = 6.1$, $p = 0.02$), tuvieron una mayor severidad de síntomas compulsivos. Los pacientes que elevaron las escalas de sensación táctil simple ($F = 6.9$, $p = 0.01$) y de reconocimiento de conceptos ($F = 4.1$; $p = 0.05$), mostraron menor severidad de síntomas compulsivos.

Discusión

De acuerdo con los parámetros de interpretación de la BNLN (15) los resultados de la evaluación neuropsicológica ponen de manifiesto que los pacientes como grupo, cursan con alteraciones específicas que comprometen las habilidades visuales, de ritmo, aritméticas, de memoria y de procesos intelectuales. De entre estas, las escalas en las que se detectan mayores deficiencias son la visual, aritmética y procesos intelectuales, dada la correlación existente entre ellas y la escala sumaria de deterioro (escala que de acuerdo con Golden (15) evalúa la severidad de la sintomatología).

El análisis de las escalas de factor señala que los procesos cognoscitivos alterados son principalmente aquéllos que se relacionan con el manejo de la información compleja, como son el reconocimiento de conceptos y la capacidad para relacionarlos (15). De la misma manera, se encuentran deterioradas con alta frecuencia las relaciones verbo-espaciales, aritmética verbal compleja y memoria compleja visual.

La correlación que existe entre la escala visual con la de agudeza visual y denominación, indican la presencia de limitaciones en los procesos de reconocimiento visual complejo (Golden, 1988), que pueden ser una de las causas de las alteraciones en la habilidad de cálculo (30), dada la correlación importante con la escala de factor aritmético. En este mismo sentido, los procesos aritméticos correlacionan en forma significativa con agudeza visual y denominación.

La correlación entre la escala clínica de procesos intelectuales con el factor de cálculo aritmético, revela detrimento en el razonamiento numérico (15), que desde el punto de vista teórico se considera una actividad compleja (25,30). Así también, la correlación entre la escala clínica de ritmo con el factor de percepción de ritmo y tono, se traduce en una deficiencia significativa en los procesos de reconocimiento de la estimulación auditiva no verbal (15).

Por otra parte, las habilidades de memoria correlacionaron con el factor de memoria visual y compleja lo que permite observar que las fallas en dicha habilidad están ocasionadas por limitaciones en la capacidad de recuerdo visual complejo (15).

Al analizar todos estos resultados en conjunto, en el proceso de interpretación neuropsicológica del comportamiento de este grupo de pacientes, de primera instancia se aprecia un contraste muy importante entre el procesamiento de información verbal y el manejo de la información visoespacial. El primero se encuentra conservado en nuestra población, ya que ninguna de las escalas de factor verbal se encontró elevada, mien-

tras las habilidades neuropsicológicas que descansan sobre procesos no verbales están alteradas. Esta primera comparación señala compromiso en el funcionamiento del hemisferio cerebral derecho (45). Los hallazgos son concordantes con los de varios estudios en los que se ha evaluado a los pacientes con TOC por medio de tareas que demandan de la función visoespacial (6,7,18,50). Al mismo tiempo, pueden dar apoyo también, a la hipótesis de involucramiento de ganglios basales en la fisiopatología del trastorno (9), debido a que estas deficiencias cognitivas son comunes en padecimientos neurológicos que afectan la función de dichas estructuras subcorticales (11).

Sin embargo, el hecho de que nuestros pacientes exhiban deficiencias particulares en el manejo de información compleja con un sustento de reconocimiento y memoria visoespacial, que se asocia con la función de los lóbulos frontales del hemisferio cerebral derecho (25,43,44) y en tareas de discriminación auditiva no verbal, función del lóbulo temporal derecho (25), refleja compromiso específico en el sector fronto-temporal derecho del encéfalo.

El funcionamiento de los lóbulos frontales ha centrado la atención de diversas investigaciones que emplean técnicas de imagen en la evaluación del sistema nervioso en pacientes con TOC, encontrando muchos de ellos, alteraciones significativas en diferentes áreas del lóbulo frontal (2,3,4,5,27,29,36,46).

De la misma manera, los resultados aquí presentados pueden ser interpretados bajo el modelo propuesto por Baxter (3), quien es quizá uno de los investigadores que ha defendido con mayor énfasis una teoría neurobiológica del TOC. A través de un modelo anatomofisiológico intenta explicar el origen del trastorno por medio de un circuito, dentro del que puntualiza la interacción entre la corteza orbital frontal y los núcleos caudados en relación estrecha con la corteza temporal. Sin embargo, a diferencia de este modelo que no especifica una lateralización determinada, nuestros resultados señalan compromiso en el hemisferio cerebral derecho.

Por otra parte, cuando se comparan las variables neuropsicológicas con la severidad de la enfermedad, la escala sumaria de elevación del perfil, que es un índice del número de deficiencias acumuladas a lo largo de todo el desempeño neuropsicológico (15), se encontró significativamente asociada a una mayor severidad de las ideas obsesivas. Este hecho parece indicar, que aquellos pacientes con mayor nivel de desorganización en la actividad neuropsicológica tienen una manifestación sintomatológica de predominio obsesivo.

El hecho de que los pacientes que elevaron las escalas de habilidad aritmética y de calidad motora de la escritura, tuvieran mayor intensidad en la conducta compulsiva y que por otro lado, aquellos que elevaron las escalas de sensación táctil simple y de reconocimiento de conceptos, cursaran con menor severidad de síntomas compulsivos, resulta difícil de explicar desde un punto de vista teórico. A pesar de esto, dado que se ha sugerido el papel de los ganglios basales en la génesis de la sintomatología obsesiva-compulsiva (9), así como la presencia de síntomas neurológicos blandos, en particular, fallas de coordinación motora fina (18), las variaciones en las manifestaciones sensorio-motrices registradas, podrían estar relacionadas con las variaciones en la intensidad de las compulsiones.

Sin embargo, para explicar estos últimos hallazgos entre la severidad de los síntomas obsesivos y compulsivos con fallas neuropsicológicas específicas, se requiere de un estudio prospectivo con una muestra estratificada mayor.

Por otra parte, aparentemente los pacientes con historia familiar positiva tienden a mantener por debajo de su nivel crítico las escalas de aritmética y de elevación de perfil, pero al mismo tiempo, son los únicos que tienden a elevar una escala de localización, la de temporal izquierdo, como si sus deficiencias fueran de origen diferente. Para sustentar esta hipótesis sería necesario estudiar a los familiares afectados, buscando consistencia con el hallazgo.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised). DSM-III-R, American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1987.
2. BAXTER L, PHELPS M, MAZZIOTTA J, GUZE B, SCHWARTZ J, SELIN C: Local cerebral glucose metabolic rate in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:122-128, 1987.
3. BAXTER L: Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(suppl 2):22-25, 1990.
4. a) BAXTER L: Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric clinics of North America*, 15(4):871-884, 1992.
5. b) BAXTER L, SCHWARTZ J, BERGMAN K, SZUBA M, GUZE B, MAZZIOTTA J, ALAZRAKIA, SELIN C, FERNG H, MUNFORD P, PHELPS M: Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 145:1560-1563, 1988.
6. BEHAR D, RAPOPORT J, BERG C, DENCKLA M, MANN L, COX C, FEDIO P, ZAHN T, WOLFMAN M: Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 141(3):383-388, 1984.
7. BRAUER K, ANANTH J, PHILPOTT L, KAUR A, DJENDERDJIAN A: Neuropsychological characteristics of non-depressed adults with obsessive compulsive disorder. *NNBN*, 4:98-109, 1991.
8. CARAVEO J, GONZALEZ C, RAMOS L: Concurrent validity of the dis: Experience with psychiatric patients in Mexico city. *Hispanic J Behav Sciences*, 13(1):63-77, 1991.
9. CUMMINGS J, FRANKEL J: Gilles de la tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psychiatry*, 20:1117-1126, 1985.
10. DRUMMOND L, GRAVESTOCK N: Delayed emergence of obsessive compulsive neurosis following head injury. *Br J Psychiatry*, 153:839-842, 1988.
11. FILLEY CM, KELLY JP: Neurobehavioral effect of focal subcortical lesion. En: Cummings JF. Ed. *Subcortical dementias*. Oxford University Press, New York, 1990.
12. FLOR-HENRY P, YEUDALL L, KOLES Z, HOWARTH B: Neuropsychological and spectral EEG investigations of

- the obsessive compulsive syndrome. *Biol Psychiatry*, 14:119-130, 1979.
13. FLOR-HENRY P: Psychopathology and hemispheric specialization: Left hemisphere dysfunction in schizophrenia, psychopathy, hysteria and the obsessional syndrome. En: Boiler F, Grafman J. Eds. *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier science publishers, Canadá, 1989.
 14. FLOR-HENRY P: Le syndrome obsessionnel-compulsif. Reflet d'un défaut de régulation fronto-caudée de l'hémisphère gauche. *L'Encéphale*, XVI:325-329, 1990.
 15. GOLDEN CJ, PURISCH AD, HAMMEKE TA: Luria neuropsychological battery: forms I and II. Manual. Western Psychological Services, Los Angeles, Cal. 1988.
 16. GOODMAN W: Obsessive compulsive disorder: Integrating theory and practice. *J Clin Psychiatry*, (suppl 4)53:4-9, 1992.
 17. HANTOUCHE B, GUÉGUEN B, MARTINOT J, GASNAULT J: Arguments en faveur d'un dysfonctionnement cérébral dans le trouble obsessionnel-compulsif. *L'Encéphale*, XVI:23-30, 1990.
 18. HOLLANDER E, SCHIFFMAN E, COHEN B, RIVERASTEIN M, ROSE W, GORMAN J, FYER A, PAPP L, LIEBOWITZ M: Signs of ventral nervous system dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:27-32, 1990.
 19. INSEL T, DONNELLY E, LALAKEA M, ALTERMAN I, MURPHY D: Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 18(7):741-751, 1983.
 20. INSEL T, WINSLOW J: Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 15(4):813-821, 1992.
 21. JENIKE M, BEAR L, BALLANTINE T, MARTUZA R, TYNESS S, GIRIUNAS I, BUTTOLPH L, CASSEM N: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:548-555, 1991.
 22. KANNER M, MORRIS H, STANGO S, CHELUNE G, LUDERS H: Remission of an obsessive-compulsive disorder following a right temporal lobectomy. *NNBN* 6(2):127-129, 1993.
 23. KHANNA S: Obsessive compulsive disorder is there a frontal dysfunction? *Biol Psychiatry*, 24:602-613, 1988.
 24. LAPLANE D, LEVASSEUR M, PILLON B, DUBOIS B, BAULAC M, MAZOYER B, TRAN DINH S, SETTE G, DANZE F, BARON C: Obsessive compulsive and other behavioural changes with bilateral ganglia lesions. *Bram*, 112:699-725, 1989.
 25. LURIA A R: Las funciones corticales superiores del hombre. Editorial orbe, La Habana, 1977.
 26. LUXENBERG J, SWEDO S, FLAMENT M, FRIEDLAND R, RAPOPORT J, RAPOPORT S: Neuroanatomical abnormalities in obsessive compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry*, 145:1089-1093, 1988.
 27. MACHILIN S, HARRIS G, PEARLSON G, HOEHN-SARIC R, JEFFREY P, CAMARGO E: Elevated medial frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive Patients: A spect Study. *Am J Psychiatry*, 148(9):1240-1242, 1991.
 28. GEORGE M, TRIMBLE M, RING H, ROBERTSON S & M: Obsessions in obsessive compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 150(1):93-97, 1993.
 29. MARTINOT J, ALLILAIRE J, MAZOYER B, HANTOUCHE E, HURET J, LEGAUT-DEMARE F, DESLAURIES A, HARDY P, PAPPATA S, BAROB J, SYROTA A: Obsessive compulsive disorder: A clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychol Scan*, 82:233-242, 1990.
 30. Mc. CARTHY RA, WARRINGTON EK: Cognitive neuropsychology. A clinical introduction. Academic Press, Inc New York, 1990.
 31. McKEON J, MCGUFFIN P, ROBINSON P: Obsessive compulsive neurosis following head injury. A report of four cases. *Brit J Psychiatry*, 144:190-192, 1984.
 32. MINDUS P, JENIKE M: Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 15(4):921-938, 1992.
 33. NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L, SCWARTZ J, WEISSBECKER K, SPENCE MA: Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus medicus* 1(1):25-28, 1991.
 34. NICOLINI H, KUTHY I, HERNÁNDEZ E, CORTÉS J, GONZÁLEZ H, BAUER J: Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo. *Anales del IMP*, 3:25-28, 1991.
 35. NICOLINI H, WEISSBECKER K, MEJLA J, SÁNCHEZ DE CARMONA M: Family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 143:317-322, 1986.
 36. NORDAHL E, BENKELFAT CH, SEMPLÉ W, GROSS M, KING C, COHEN R: Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2(1):23-27, 1989.
 37. RASMUSSEN S, TSUANG M: Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 143:417-422, 1986.
 38. RASMUSSEN S, EISEN J: Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(suppl 2):10-14, 1990.
 39. RASMUSSEN S, EISEN J: The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 15(4):743-758, 1992.
 40. Rauch S, Jenike M: Neurobiological Models of obsessive compulsive disorder. *J Consult Liason Psychiatry*, 34(1):21-32, 1993.
 41. SCARONE S, COLOMBO C, LIVIAN S, ABBRUZZESE M, RONCHI P, LOCATELLI M, SCOTTI G, SMERALDI E: Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: Detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatr Res*, 45:115-121, 1992.
 42. SEIBYL J, KRISTAL J, GOODMAN K, PRINCE L: Obsessive compulsive symptoms in patients with a right frontal lobe lesion. Response to lithium augmentation of tranylcypromine. *NNBN*, 1(4):295-299, 1989.
 43. SHALLICE T, BURGESS P: Higher order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. En: Levin H, Eisenberg HM, Benton AL. Eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. Oxford University Press, New York, 1991.
 44. SHIMAMURA AP, JANOWSKY JS, SQUIRE LR: What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? Levin H, Eisenberg HM, Benton AL. Eds: *Frontal lobe function and dysfunction*. Oxford University Press, New York, 1991.
 45. SRINGER SP, DEUTSCH G: Cerebro izquierdo cerebro derecho. Gedisa Barcelona, 1985.
 46. SWEDO S, RAPOPORT J, LEONARD H, LENANE M, CHESLOW D: Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 46:335-341, 1989.
 47. TOMER R, LEVIN B, WEINER W: Obsessive compulsive symptoms and motor asymmetries in Parkinsons disease. *NNBN* 6(1):28-30, 1993.
 48. TONKONOGY J, BARRIERA P: Obsessive compulsive disorder and caudate frontal lesion. *NNBN*, 3(3):203-209, 1989.
 49. WATSON C, ANDERSON P, THOMAS D, NYBERG K: Obsessive compulsive disorder onset after removal of a brain tumor. *Am J Psychiatry*, 535-536, 1992.
 50. ZIELINSKY C, TAYLOR M, JUZWIN R: Neuropsychological deficits in obsessive compulsive disorder. *NNBN*, 4(2):110-126, 1991.

IV. Biología molecular y psiquiatría. Mapeo genético del trastorno obsesivo compulsivo

Humberto Nicolini

Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco No. 101, San Lorenzo Huipulco, México, D.F., C.P. 14370

(Recibido, diciembre 15, 1992; aceptado, febrero 2, 1993)

Resumen

En este trabajo se describe el estado actual de la biología molecular y la psiquiatría y se menciona el desarrollo de esta área en nuestro país. También se presentan los resultados de un estudio familiar y de enlace genético para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En el estudio familiar se encontró una frecuencia mayor del padecimiento en los familiares de primer grado de probandos con TOC, lo mismo que la agregación en estas familias de otros padecimientos relacionados con el TOC, como los tics y el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad. El análisis de linkage mostró evidencia sugestiva de enlace entre el TOC y un marcador en el cromosoma 4.

Palabras clave: Biología molecular-Psiquiatría-Obsesivo compulsivo

Summary

This study reports several genetic analyses for obsessive-compulsive disorder (OCD). In a family study, we found an increased frequency of OCD, tics, and obsessive-compulsive personality disorders in first degree relatives of OCD probands. Segregation analysis revealed that the disease is transmitted as a dominant disorder with an 80% penetrance. Linkage analysis suggested linkage between OCD and a marker on chromosome 4.

Key words: Molecular biology-Psychiatry-Obsessive-compulsive disorder

Introducción

La biología molecular en psiquiatría ha abierto un nuevo camino para tratar de desentrañar la etiología bioquímica-molecular de las enfermedades mentales por medio de la localización cromosómica de los genes causantes de subtipos "puramente genéticos". Una de las herramientas metodológicas fundamentales para la localización de los genes han sido los estudios de enlace genético ("linkage"). Estos son una mezcla de clínica taxonómica, epidemiología genética y biología molecular. Los diversos estudios de familias, de gemelos y de adopción han proporcionado evidencias de una base genética en algunas enfermedades mentales¹. Los resultados provenientes de los estudios de segregación apoyan la presencia, en algunas familias, de genes con un efecto fundamental en la susceptibilidad a estos trastornos^{2,3}. Por otro lado, la presencia de alteraciones cromosómicas, que se presentan concomitantemente con algunos trastornos

psiquiátricos, han dado muy buenas pistas en cuanto a cuáles pudieran ser los sitios más probables en donde se debe empezar la búsqueda de los genes en cuestión, como es el caso para la esquizofrenia y el cromosoma 5, o bien la enfermedad de Alzheimer en el cromosoma 21^{4,5}.

La idea fundamental de los estudios de linkage es la de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico. La evidencia estadística del enlace genético es el índice "lod"⁶.

El Comité del Mapeo del Genoma Humano ha establecido ciertos requisitos que tienen que ser cubiertos para poder asignar un locus determinado a un gen éstos son: la evidencia significativa de enlace ($lod > 3$) y la replicación de este resultado por dos laboratorios distintos y de manera independiente⁷.

En 1987 el grupo de Egeland⁸ publicó un estudio en el que describieron enlace génico (linkage) entre el supuesto gen del trastorno bipolar y dos marcadores de ADN (el gen de la insulina "INS" y un oncogen "HRAS"), ambos en el brazo corto del cromosoma 11. Aparte de este importante hallazgo, con este estudio se inició propiamente la Genética Molecular Psiquiátrica. Sin embargo, al mismo tiempo se publicó un estudio en otras familias de bipolares, realizado por Hodgkinson y colaboradores en Europa⁹ y Detera-Wadleigh¹⁰ en el Instituto Nacional de Salud Mental en los E.E.U.U. (NIMH), donde no se replicaron estos resultados, utilizando los mismos marcadores polimórficos de ADN. Estos resultados opuestos se interpretaron como heterogeneidad genética, en la que enfermedades fenotípicamente iguales son causadas por diferentes mutaciones. Dos años más tarde, Kelsoe y colaboradores¹¹ publicaron un estudio de revaloración del trabajo realizado por Egeland donde el índice lod, en el primer estudio altamente significativo, perdió validez estadística, después de agregar un mayor número de parientes, tantos sanos como afectados, lo mismo que dos sujetos anteriormente clasificados como sanos y que desarrollaron, para la segunda valoración, la enfermedad. Este hallazgo ha creado gran confusión, siendo hasta el momento difícil de interpretar.

Por otro lado y al mismo tiempo, Mendlewicz en Bélgica¹², usando los marcadores CB y G6PD en el brazo largo del cromosoma X, y Baron, en Israel¹³, usando los mismos marcadores, encontraron en sus estudios índices lod superiores a 3, cumpliendo así con los criterios de asignación de una enfermedad a un locus en el genoma. Sin embargo, otros grupos de investigadores como Berretini en NIMH de los E.E.U.U.¹⁴, no han sido capaces de replicar estos resultados utilizando familias con los mismos patrones de herencia (ligada al X), o aplicando diversos marcadores cromosómicos a las áreas descritas por los otros grupos. Esto se ha interpretado como probable heterogeneidad genética en la que, a pesar de presentarse fenotipos clínicamente idénticos, y con patrones de herencia similares, la enfermedad no es causada por el mismo gen.

Los estudios de mapeo en esquizofrenia surgieron a raíz de un hallazgo citogenético, donde se describió una alteración en el cromosoma 5 que cosegregaba con la enfermedad⁴, por lo que se procedió a llevar el mapeo con marcadores de ADN en esta región. Se encontró evidencia significativa de enlace en un grupo de familias¹⁵, pero, hasta el momento y después de una gran cantidad de estudios similares, no ha sido posible

replicar estos hallazgos por ningún otro grupo de investigación¹⁶.

Los principales problemas en el mapeo de las enfermedades psiquiátricas han sido: elevada frecuencia en la población, lo que se traduce en un alto número de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad), con patrones poco claros de herencia; problemas en la definición del fenotipo; heterogeneidad genética, y ausencia de marcadores biológicos altamente específicos. Todo esto hace la tarea mucho más difícil que para otras enfermedades con una base genética más clara.

En México, la entrada de la biología molecular a la psiquiatría es muy reciente. El departamento de Genética Psiquiátrica del Instituto Mexicano de Psiquiatría está realizando estudios de mapeo genético para varias enfermedades: alcoholismo, esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo. Se presentan a continuación algunos datos de los estudios en este último.

Existe evidencia cada vez mayor que los factores etiológicos responsables de algunas formas de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el síndrome de Tourette (ST) y los tics crónicos múltiples (TCM) son los mismos. También hay una gran variedad de hipótesis que tratan de explicar la predisposición familiar a estos trastornos y, en general, las investigaciones publicadas sugieren una probable base genética^{17,18,19,20}. El TOC se manifiesta como ideas persistentes, pensamientos e impulsos que son experimentados como intrusivos, sin sentido y que aparecen de manera repetitiva (obsesiones); éstas frecuentemente se acompañan de conductas que se ejecutan de manera repetitiva, que son percibidas como innecesarias (cuando menos inicialmente) y, frecuentemente, se realizan en respuesta a una obsesión (compulsiones). Este padecimiento, que anteriormente se consideraba raro, de acuerdo a nuevos datos epidemiológicos en los Estados Unidos, se presume que presenta una prevalencia a lo largo de la vida del 2 al 3%^{21,22}. Otro dato importante consiste en la frecuente descripción de TOC junto con ST y TCM^{17,20}.

Un grupo de investigadores ha sugerido que el ST es transmitido de manera autosómica dominante y consideran a TCM y TOC como una manifestación del mismo gen¹⁸. Para el TOC también se ha sugerido este mismo patrón de herencia²³. Un abordaje metodológico que daría una evidencia por demás sólida de que la enfermedad estuviera causada por un

gen sería la localización cromosómica del mismo. El estudio de mapeo cromosómico por medio de PLFR se puede realizar únicamente en familias que tengan cuando menos un hijo afectado y otro sano; de tal manera que su patrón de PLFR sirva como referencia para el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) del resto de los familiares en estudio.

Con fundamento en lo anterior, se puede suponer que existe una forma de TOC que tiene bases genéticas, pudiéndose manifestar que este gen como tras variantes fenotípicas; por ejemplo, TCM y ST. Asimismo, que la forma genética de TOC se debe al efecto fundamental de un gen único. La presencia de esta mutación deberá producir cambios en la secuencia del ADN, de tal manera que aparezcan o desaparezcan sitios de reconocimiento para endonucleasas de restricción, generando así segmentos polimórficos de ADN susceptibles de ser mapeados por la técnica de enlace génico. El propósito de este trabajo es localizar cromosómicamente el gen que causa la forma genética de TOC, por medio de la técnica de enlace génico, con el uso de genes polimórficos.

Métodos

Los pacientes se reclutaron a través de la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. A todos los sujetos y a las familias que fueron considerados para participar, se les pidió firmar una hoja de consentimiento. Los diagnósticos fueron basados en entrevistas semiestructuradas (DIS)²⁴ y en el criterio clínico de dos psiquiatras, tomando como base el DSM-III-R. La evaluación clínica adicional a la entrevista semiestructurada de los probandos y de los familiares que reunían criterios para TOC, ST o TCM consistió en la aplicación de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo (EYBOC), versión en español²⁵, y en una lista de verificación de síntomas de personalidad compulsiva²⁶. Todos los evaluadores clínicos fueron psiquiatras y recibieron un breve curso de entrenamiento para la aplicación de los instrumentos. Hasta el momento actual se han colectado 27 pacientes con TOC que presentan un rango de edad de 17 a 49 años, con una edad promedio de 32.9 ± 7.5 y una proporción hombre/mujer de 5/22. Ocho de los 27 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para TOC, encontrándose una mayor frecuencia para TOC en los familiares de primer grado comparados con la frecuencia en la población en general (prueba exacta de Fisher, $p = 0.05$). Para el análisis de los polimorfismos de ADN se tomaron

muestras sanguíneas (30 ml/persona) y se realizó la extracción del ADN de acuerdo al método de Bell²⁸. EL ADN se cortó con diversas enzimas de restricción, de acuerdo al marcador polimórfico utilizado. La detección de los polimorfismos se hizo por el método de Southern. Este procedimiento, al igual que los protocolos de hibridación, se llevaron a cabo conforme a lo descrito por Maniatis²⁹.

Resultados

Utilizamos una familia con varios miembros afectados para el estudio de linkage (enlace génico). En ésta, seis miembros presentaron el diagnóstico de TOC y otros tres familiares presentaban signos clínicos que hacían probable el diagnóstico, aunque la intensidad de las manifestaciones no era tan importante. A estos últimos sujetos se les designó como probables. Para el análisis de linkage utilizamos 23 polimorfismos. Los resultados fueron analizados por el programa computacional LIPED, suponiendo herencia autosómica dominante con una penetrancia del 90%, con una corrección lineal para la edad de inicio y una máxima penetrancia para los 30 años. Se realizaron dos análisis; en el primero (fenotipo estricto) se incluyeron únicamente aquellos casos con diagnóstico definitivo. En el segundo análisis (fenotipo relajado) se incluyeron tanto los casos con diagnósticos definitivos como los probables.

Utilizando el fenotipo relajado, el máximo índice lod fue de 1.22 a una frecuencia de recombinación de $= .001$ entre el marcador GC en el brazo largo del cromosoma 4 y el TOC. Utilizando el fenotipo estricto el índice lod máximo fue de 0.11 a una frecuencia de recombinación de $= .001$, para el mismo marcador (Cuadro 1). Se pudo excluir linkage de manera significativa en cinco de los marcadores utilizados (Cuadro 2).

Discusión

Nuestros resultados sugieren que el TOC es un padecimiento familiar. Aproximadamente un tercio de los casos con TOC presentan historia familiar que es sugestiva de una susceptibilidad genética al padecimiento. También se encontró evidencia sugestiva de linkage en un pedigré para el TOC con un marcador en el cromosoma 4. Este hallazgo resulta interesante, ya que recientemente el gen para la enzima triptofano deshidrogenasa ha sido localizado a esta misma región³⁰. El conocimiento de las bases genéticas de una enfermedad es un punto fundamental para la valoración y tratamiento integral de un

CUADRO 1. Linkage para el fenotipo estricto. (A) y relajado (B)

Marcador/CR	Puntaje Lod	θ
A. GC/4q12-q13	0.11	0.001
B. GC/4Q12-Q13	1.22	0.001

paciente. El saber la proporción de casos genéticos contra fenocopias, el poder estimar los riesgos de recurrencia en familiares, el conocer el modo de transmisión y, una vez localizado el gen, poder ofrecer diagnóstico prenatal constituyen una serie de intervenciones muy valiosas para el paciente, que sólo se pueden ofrecer si existe un conocimiento claro de la genética del padecimiento. Por otro lado, el encontrar el locus específico de una enfermedad llevará, posteriormente, a la clonación del gen (genética reversa) y al esclarecimiento de su función, lo que implica un avance importante en el conocimiento de la

Referencias

- 1.- Vanderberg S, Manes S, Pauls D. The heredity of behavior disorders in adults and children. Plenum Medical Book Co. New York, 1986.
- 2.- Nicolini H, Baxter L, Hanna G, Weissbacker K, Spence Ma. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Am J Hum Genet, sept 1990, suppl. 531.
- 3.- Risch N, Baron M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. Am J Hum Genet. 1984;36:1039-59.
- 4.- Basset A, McGillivray D, Jones B, Pantzar T. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. Lancet 1988;9:799-801.
- 5.- St. George-Hyslop P, Tanzi R, Polinski R, y col. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. Science 1987;235:885-90.
- 6.- Nicolini H. Los nexos genéticos (Linkage) de las entidades psiquiátricas. Salud Mental 1989;12:47-51.
- 7.- Klinger HP. Human gene mapping 9 (Paris). Cytogenetics and Cell Genetics. 1987;46:1-4.
- 8.- Egeland JA, Gerhard D, Pauls D, Sussex J, Kidd K, Allen C, Hostetter A, Housman D. Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. Nature 1987;325:783-7.
- 9.- Hodgkinson S, Sherrington R, Gurling H, Marchbanks R, Reeders S, Mallet J, McInnis M, Petursson H, Brynjolfsson J. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. Nature 1987;325:805-6.

CUADRO 2. Exclusión de linkage.

Marcador	Índice Lod A θ			% Recombinación para excluir linkage
	0.001	0.01	0.05	
DUFF	-3.95	-3.21	-1.83	1
PGP	-4.39	-3.87	-2.39	5
ACPI	-2.18	-1.36	-0.70	0.1
HP	-2.06	-1.87	-1.00	0.1
AMY2	-3.51	-3.42	-2.33	5

fisiopatología de la enfermedad y en el diseño de terapéuticas mucho más efectivas.

Agradecimiento. Este trabajo se realizó gracias a una beca de la Secretaría de Salud y a un donativo por parte del Programa Universitario de Investigación en Salud.

- 10.- Detera-Waldeigh SD, Berrettini W, Goldin L, Boorman D, Anderson S, Gershon E. Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. Nature 1987;325:806-8.
- 11.- Kelsoe J, Ginns E, Egeland J, Gerhard D, Godstein A, Bale S, Pauls D, Long R, Kidd K, Conte G, Housman D, Paul S. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. Nature 1989;342:238-43.
- 12.- Mendlewicz J, Sey S, Brocas H, Simon P, Charon F, Legros S, Vazart G. Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. Lancet 1987;30(1):1230-2.
- 13.- Baron M, Risch N, Hamburge R, Mandel B, Kushner S, Newman M, Drumer D, Belmaker R. Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness. Nature 1987;326:389-92.
- 14.- Berrettini WH, Goldin L, Gelester J, Gejman P, Gershon E, Detera-Waldeigh S. X-chromosome markers and manic depressive illness: rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. Arch Gen Psychiatry 1990;47:366-73.
- 15.- Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough b, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 1988;336:164-7.
- 16.- Kennedy J, Giuffra L, Moises H, Cavalli-Sforza L, Pakstis H, Kidd J, Castiglione C, Westerber L, Kidd K. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern Swedish pedigree. Nature 1988;336:167-70.

17. Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Dettlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1091-3.
18. Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 1986;315:993-7.
19. Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1180-2.
20. Pitman r, Green R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1166-71.
21. Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med* 1989;321-8:539-41.
22. Karno M, Golding J, Sorenson S, Bumam M. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1987;45:1094-9.
23. Nicolini H, Baxter L, Hanna G, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. *Am J Hum Genet* 1990;47(3):suppl. A141-0551.
24. Caraveo J, Gonzalez C, Ramos L. Concurrent validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 1991;13(1):63-77.
25. Nicolini H, Kuthy I, Hernandez Z, Cortes J, Gonzalez H, Bauer J. Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo-compulsivo. *Anales del IMP*. 1991;25-8.
26. Hernandez E, Nicolini H. Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstica de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad. *Memorias X Reunión de Alumnos de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud, UNAM*. 1992.
27. Bell G, Karam J, Rutter W. Polymorphic DNA region adjacent to the 5' end of the human insulin gene. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(9):5759-63.
28. Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. *Molecular cloning. A laboratory manual. Second Edition*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1989.
29. Comming D, et al. Tryptophan hydroxylase maps to Chrom 4. *Cytogenet Cell Genet*. 1989;51:13-66. Abst No. 19106.

Estudio del paciente obsesivo compulsivo en una muestra mexicana. Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría

Humberto Nicolini**
José M. Mejía*
José Merino*
Manuel Sánchez de Carmona*

Summary

Twenty-seven patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) were studied at the Instituto Mexicano de Psiquiatría in Mexico City. This is the first OCD sample studied in Latin America. We found some interesting differences with respect to the reports in the international literature. There was a sex ratio difference and significant differences in the type of obsessions and compulsions displayed. Comorbidity data showed high frequencies of obsessive-compulsive personality disorder, depression, sexual abuse, suicidal attempts and neurological damage. The frequency of first degree relatives affected with OCD was higher than expected.

Resumen

Se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. Este es el primer reporte de una muestra de pacientes con TOC en Latinoamérica. Encontramos diferencias interesantes con respecto a lo reportado en la literatura internacional. Se encontraron diferencias en cuanto a la proporción de los sexos afectados, y diferencias significativas en cuanto a los tipos de obsesiones y compulsiones. Los datos de comorbilidad mostraron elevadas frecuencias de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, depresión, abuso sexual, intentos suicidas y daño neurológico. También detectamos que la frecuencia de familiares de primer grado afectados con TOC es mayor de la que se esperaba.

Antecedentes

Epidemiología

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) se manifiesta como ideas persistentes, pensamientos e

impulsos experimentados como intrusivos y sin sentido, que aparecen de manera repetitiva (obsesiones), los cuales generan intenso malestar en el paciente. Estas ideas frecuentemente se acompañan de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva (compulsiones), que son percibidas como no necesarias (cuando menos inicialmente), y que muchas veces el impulso para realizarlas resulta incontrolable.

Este padecimiento que anteriormente se pensaba que era raro (debido a que los pacientes raramente acuden a consulta), de acuerdo con los nuevos datos epidemiológicos de los Estados Unidos, se presume que presenta una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 3%, y una igual proporción hombre:mujer (37). Sin embargo, se ha señalado un pequeño incremento en la proporción de mujeres (56).

Bases biológicas

Anatomía e imagenología

La idea de que este padecimiento tenga una base neurobiológica se debe a varias evidencias. Primero, con frecuencia ha sido reportada la asociación del TOC con lesiones en el sistema nervioso central (traumatismos), o bien, con ciertas enfermedades como: epilepsia, encefalitis de Von Economo, parkinsonismo, postencefalitis, corea de Sydenham, síndrome de Meige, tics y la enfermedad de Gilles de la Tourette (13, 16, 29, 31, 43, 53, 60, 67).

Varias de estas entidades afectan los ganglios basales. Este hecho indicaría la probable localización anatómica de la alteración responsable de que se produzca el TOC. Los modelos animales, en los que las conductas exageradas de limpieza (en los perros, lamarse; en las aves, arrancarse las plumas y en los monos, la tricotilomanía) se han considerado hipotéticamente como probables modelos del TOC, pues aparte de la semejanza de las conductas, también responden favorablemente al tratamiento con clorimipramina (60).

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México D.F.

** Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco 14370 México D.F. Tel. 555 2811 ext. 140

Salud Mental, Vol. 15, No. 4, diciembre de 1992

La efectividad de la psicocirugía para aliviar a un 30 % de los pacientes con TOC resistentes al tratamiento farmacológico (en especial la cingulotomía y la leucotomía), habla también en favor de una localización neurológica del padecimiento (36).

Los estudios de imagenología han permitido hacer las anteriores observaciones sobre la localización anatómica. En las tomografías computarizadas de 10 pacientes con TOC, Luxenberg y cols (43) encontraron que el volumen del núcleo caudado se encontraba disminuido al compararlo con el de los controles. Por otro lado, utilizando la técnica de la tomografía por emisión de positrones (TEP), Baxter y cols (5) encontraron que los índices metabólicos (consumo de glucosa) de 14 pacientes con TOC, se encontraban significativamente aumentados en el giro orbital izquierdo, y bilateralmente en los núcleos caudados. El índice metabólico en el giro orbital izquierdo, relativo al del hemisferio ipsilateral, estuvo significativamente elevado al compararlo con los controles y con los sujetos con depresión mayor, y permaneció elevado aun en los casos con buena respuesta al tratamiento. El índice metabólico caudado-hemisférico se incrementó de manera bilateral y significativa de acuerdo con la respuesta a los tratamientos farmacológicos. Este incremento no se presentó en los pacientes que no respondieron. En otros estudios similares, revisados ampliamente por Villareal en 1991, se ha involucrado a otras estructuras del lóbulo frontal (corteza orbital anterior derecha e izquierda y corteza prefrontal), y de los ganglios basales (caudado y putamen) (67).

Bioquímica

La evidencia principal de las causas bioquímicas del padecimiento ha sido formulada con base en la acción neuroquímica de los medicamentos efectivos para reducir la sintomatología del TOC (historia muy similar a la de otras entidades psiquiátricas). Estos medicamentos (clorimipramina, fluoxetina y fluvoxamina) ejercen su acción principal a través de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica bloqueando su recaptura (22,56). Se presume que este sistema está particularmente afectado debido a que otros antidepresivos con selectividad para los sistemas noradrenérgicos son ineficaces en el TOC (19,23), sin embargo, recientemente se indicó que (30) utilizando clonidina (agonista alfa 2), los pacientes con TOC mejoraban significativamente en comparación con los pacientes tratados con placebo, cuando menos de manera transitoria, y que la respuesta de la hormona de crecimiento (HC), a la clonidina, se había correlacionado significativamente con el grado de mejoría. En algunos estudios se ha empleado un agonista selectivo para los receptores serotoninérgicos m-clorofenilpiperazina (m-CPP) de los pacientes con TOC. Al ser administrado por vía oral, se observa exacerbación de los síntomas de TOC y una respuesta aplanada de la prolactina (28,60). Por otro lado, la metergolina (antagonista serotoninérgico) intensifica los síntomas

obsesivos en los pacientes que responden a la clorimipramina (46). Los anteriores hallazgos resultan contradictorios, ya que si suponemos que de acuerdo con el mecanismo de acción de los medicamentos antiobsesivos existe una deficiencia de 5-HT, o bien, poca sensibilidad de los receptores, resulta contradictorio que los agonistas de 5-HT empeoren la sintomatología clínica.

En 1991, Lesch y cols. compararon a 12 pacientes que tenían TOC con 22 controles (41), utilizando un ligando selectivo (ipsapirona), y no encontraron ninguna alteración en la función de los receptores a serotonina 5-HT_{1A}. Otro grupo de investigadores, utilizando otro agonista serotoninérgico (MK-212), encontró que la administración oral de esta droga producía un aplanamiento en la respuesta al cortisol y a la prolactina en los pacientes con TOC, sin afectar la intensidad de la sintomatología obsesivo-compulsiva. Los autores concluyen que existe una subsensibilidad de cuando menos algunos receptores serotoninérgicos en el TOC (3). Hanna y cols. (25) reportaron niveles basales de prolactina más elevados en un grupo de pacientes con TOC infantil y con antecedentes familiares de Gilles de la Tourette, en comparación con los pacientes con TOC sin antecedentes. Los autores sugieren que este subgrupo de pacientes tiene una actividad dopaminérgica diferente, o bien que el equilibrio de la actividad entre la dopamina y el 5-HT es diferente. La capacidad para retomar la serotonina por las plaquetas y los sitios de unión para imipramina ha demostrado la evidencia contradictoria en los pacientes con TOC (4,68).

Finalmente, otro hallazgo que se reportó es el aumento de la actividad en suero de la enzima pseudocolinesterasa (de función desconocida) en los pacientes con TOC, comparados con el grupo control (1). Esto último debe tomarse con cautela mientras no se repita en muestras más grandes.

Neuropsicología

El TOC ha sido estudiado con diferentes técnicas de diagnóstico para buscar una correlación neuropatológica específica. Fior-Henry y cols., (20) reportaron la presencia de un síndrome frontal que suponen pueda estar causado por una deficiencia en los procesos inhibitorios normales. Basándose en los resultados de varias pruebas psicológicas (la batería de Halsted-Reitan y el WAIS), Insel y cols., en 1983, (31) no encontraron alteraciones en 18 pacientes al analizarla globalmente. Sin embargo, reportaron alteraciones específicas en el desempeño del examen de tacto en la batería de Halsted. Cuatro pacientes tuvieron puntuaciones significativamente menores en comparación con los controles, lo cual, asociado con un mal desempeño no significativo en la resolución de las escalas de ejecución del WAIS, hacen suponer a los autores que existen deficiencias específicas en aquellas tareas en las que se requiere de la percepción y de la orientación visuoespacial, lo cual es una función del hemisferio

derecho. Otros hallazgos fueron: las diferencias con los controles en el coeficiente verbal, y bajo el desempeño en las tareas contra reloj del WAIS, que se explican por la marcada indecisión y lentitud de estos pacientes. También reportaron alteraciones de los EEG con un aumento inespecífico de actividad teta. En 1984, Behar y cols. (6), en un estudio en 17 adolescentes, reportaron un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales y déficits en el aprendizaje de laberintos, lo que implica la incapacidad para rotar mentalmente en el espacio y seguir reglas o patrones preestablecidos. Estos dos fenómenos no se correlacionaron entre sí. Khanna, en 1988 (40), en una revisión de varios estudios, sugiere la posibilidad de que algunos fenómenos de rumiación y lenguaje, que se observan en el TOC, sean producto de una disfunción en el hemisferio no dominante, lo que provoca mecanismos de compensación o liberación en el hemisferio contralateral. Esta alteración, hace suponer que puede haber un trastorno frontal en el que hay un relevo de la dominancia hemisférica.

Hollander, en 1990 (29), reportó la presencia de anomalías denominadas "signos neurológicos suaves", tales como: coordinación motora fina, movimientos involuntarios y funciones visuoespaciales; "no obstante", dice el autor, "éstas no son suficientes como para definir como izquierda la lateralización de las funciones". En un menor número de pacientes reportó la dificultad para dibujar cubos, lo que sugiere que hay alteraciones hemisféricas derechas. Dichas alteraciones tuvieron una buena correspondencia con la intensidad del trastorno obsesivo y no se relacionaron con la intensidad de la depresión que se presentó frecuentemente en estos pacientes. Marinot y cols. (44) comentan que la perseverancia y las conductas estereotipadas son indicativas de disfunción frontal. Reportan que los pacientes con TOC tuvieron un desempeño alterado en la prueba de Stroop, que es específica para las funciones frontales.

Como podemos ver, los estudios neuropsicológicos aún no son contundentes en cuanto a la identificación de un síndrome preciso que acompañe al cuadro clínico del TOC. Por otro lado, se han hallado frecuentemente alteraciones visuoespaciales y datos frontales que, aunque no definen un síndrome neuropsicológico específico, se encuentran constantemente en los pacientes con TOC.

Genética del TOC

Cada vez es más evidente que los factores etiológicos responsables de algunas formas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); el síndrome de Tourette (ST) y los tics crónicos múltiples (TCM) son los mismos. Hay una gran diversidad de hipótesis que trata de explicar la predisposición familiar a estos trastornos, y, en general, las investigaciones reportadas apoyan la teoría genética (21,52,53).

La frecuencia con que se presenta el TOC es significativamente mayor entre los parientes de los pa-

cientes con TOC que en la población en general (21,53,57,58,63). Otro dato importante es que es igual la descripción del TOC, del ST y del TCM (21, 48, 52, 53).

En las familias de los probandos con ST, el número de parientes afectados es considerablemente mayor que el que se esperaría encontrar por casualidad; sin embargo, la manera como se transmite no parece ser igual en todos los casos. Un grupo de investigadores ha sugerido que el ST se transmite de manera autosómica dominante, considerando al TCM y al TOC como una manifestación del mismo gen (18).

Por lo que respecta al TOC, hay varios estudios que mencionan una agregación familiar (21, 52, 53, 58, 63), aunque no han seguido una metodología de estudio genético. Sin embargo, debido a la comorbilidad con los trastornos anteriormente descritos (ST y TCM), se ha sugerido que la tríada TOC, ST y TCM constituye parte de un mismo espectro, aunque cada trastorno representa variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada en un análisis de segregación en familias de probandos con ST (51), y coincide con otro análisis de segregación en el que los probandos eran pacientes con TOC, por lo que se sugiere que el TOC es un padecimiento que se hereda de manera autosómica dominante con una penetrancia del 80% (48).

El siguiente paso en la metodología, que demostraría que esta enfermedad está causada por un gen, sería la localización cromosómica del mismo. Recientemente, gracias al avance de las técnicas de biología molecular, tenemos a nuestra disposición un gran número de marcadores genéticos distribuidos a lo largo de todo el genoma, con una resolución de aproximadamente 10cM (1cM = 1 millón de pares de bases). Por otro lado, se ha clonado una gran cantidad de genes que codifican para diversas enzimas y receptores, que resultan interesantes por su relevancia en las diferentes teorías de la etiopatogenia de estas enfermedades (e). D2, triptófano oxigenasa, tirosina hidroxilasa, alcohol-deshidrogenasas). Estos elementos generan un terreno propicio para tratar de encontrar el gen que provoca esta tríada patológica.

Tratamiento

Se considera que entre los trastornos psiquiátricos el TOC es uno de los más refractarios a tratamiento. Los pacientes con TOC frecuentemente manifiestan una sintomatología que parece estar cargada de simbolismos inconscientes y mecanismos dinámicos, sin embargo las terapias de tipo psicoanalítico tienen muy poca respuesta terapéutica. Por otro lado, las terapias conductuales son efectivas aunque sólo benefician a algunos de los pacientes con TOC, generalmente a aquellos con rituales y conducta evitativa (24,35,56).

Las terapias farmacológicas son las que abarcan un mayor espectro de subtipos del TOC, aunque se

ha sugerido que son más eficaces si el tratamiento se combina con psicoterapia (32).

Uno de los fármacos mejor documentados por medio de estudios controlados y doble-ciego, que está considerado como el más eficaz para el tratamiento del TOC, es la clorimipramina (7,14,65). En general, estos estudios llegan a la conclusión de que la clorimipramina es superior al placebo para controlar el TOC; de los pacientes que han entrado a los protocolos de investigación, aproximadamente dos tercios se han beneficiado de este medicamento. El otro fármaco importante para el tratamiento de estos pacientes es la fluoxetina. Aunque es un fármaco de reciente aparición, ya se cuenta con un número considerable de investigaciones que demuestran su poder terapéutico en los pacientes con TOC (22,27). Finalmente, se cuenta con varios reportes de casos aislados sobre la efectividad de otros fármacos, como: los inhibidores de la MAO, el litio, la buspirona, las benzodiazepinas, los neurclépticos y los anticonvulsivantes (24,54,56), que deben ser tomados con ciertas reservas hasta que se lleven a cabo estudios controlados.

Objetivos

En el presente trabajo describimos las características epidemiológicas y familiares; los hallazgos clínicos y neuropsicológicos; así como los tratamientos, en una muestra de pacientes obsesivo-compulsivos estudiados en el Instituto Mexicano de Psiquiatría durante el periodo de septiembre de 1990 a noviembre de 1991.

Se analizaron diversas variables, y aquí proponemos algunas ideas interesantes que deben tomarse en consideración para poder estudiar y comprender mejor a estos pacientes.

Métodos

Se diagnosticaron con TOC todos los pacientes que reunieron los criterios del DSM-III-R para el TOC, considerando de manera separada, y como no excluyente del diagnóstico de TOC, la presencia de ST y TCM. Los pacientes provenían de la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría; se incluyó a todos los pacientes que hubieran acudido a la consulta externa o que hubieran estado hospitalizados, previo consentimiento de su médico tratante.

A todos los sujetos y a todas las familias que se escogieron para participar en el estudio, se les pidió firmar una hoja de consentimiento; los menores de edad tenían que entregar este consentimiento firmado por sus padres. Los diagnósticos se llevaron a cabo por medio de una entrevista estructurada (DIS) (8) y el criterio clínico de dos psiquiatras que se basaron en el DSM-III-R.

Los pacientes con TOC y los familiares disponibles de primer grado fueron entrevistados personalmente. Esta información se complementó por medio

de entrevistas telefónicas, información de otros pacientes que se consideraron confiables y los expedientes médicos.

La evaluación clínica adicional a la entrevista estructurada de los probandos y de los familiares que reunían criterios para el TOC, ST o TCM, consistió en la aplicación de la Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (EYBOC), en su versión en español (49); y en una lista de verificación de síntomas de personalidad obsesivo-compulsiva (basada en la versión autoaplicable del SCID-P), (26).

Todos los evaluadores clínicos eran psiquiatras y habían recibido un breve curso de entrenamiento para aplicar los instrumentos.

Las evaluaciones neuropsicológicas fueron llevadas a cabo por el Departamento de Psicología del Instituto Mexicano de Psiquiatría, por medio de interconsulta con los médicos tratantes.

Una vez evaluados los casos, como se mencionó en la sección anterior, se procedió a elaborar la historia familiar con la ayuda, en primer lugar, del paciente o probando, y del familiar considerado como "el mejor informante". Esta información se obtuvo graficando el árbol genealógico y utilizando los símbolos convencionales. Los datos fueron complementados con anotaciones sobre cualquier otro detalle que se considerara relevante, en una hoja anexa (confiabilidad de la información, dudas diagnósticas, las causas de la muerte de los familiares, presencia de síndromes genéticos, etc.).

Cuando el probando era una persona mayor y no se disponía de información de sus padres, era necesario obtener información de sus hijos y, de ser posible, de sus nietos.

Resultados

Descripción de la muestra

Hasta este momento se ha reunido a 27 pacientes con TOC con un rango de edad de 17 a 49 años, con una edad promedio de 32.9 ± 7.5 y una proporción hombre/mujer de 5/22. El promedio de años de educación fue de 12.2 ± 4.9 , con un rango de 1 a 25 años de educación.

Variables clínicas

La edad promedio a la que empezó la enfermedad fue a los 23 ± 8.6 años, con un rango de 7 a 40 años. Definimos arbitrariamente como de "inicio temprano" a los pacientes que presentaron la sintomatología antes de los 21 años (44% de inicio temprano, 66% de inicio tardío); no hubo diferencias significativas entre los hombres y las mujeres en la edad de inicio. El promedio en años de evolución del padecimiento fue de 10 ± 7.2 , con un rango de 2 a 29. Se encontró una diferencia significativa en la duración de la enfermedad, que fue mayor en los hombres (16.1 ± 6 años vs. 10.3 ± 6.2 en las muje-

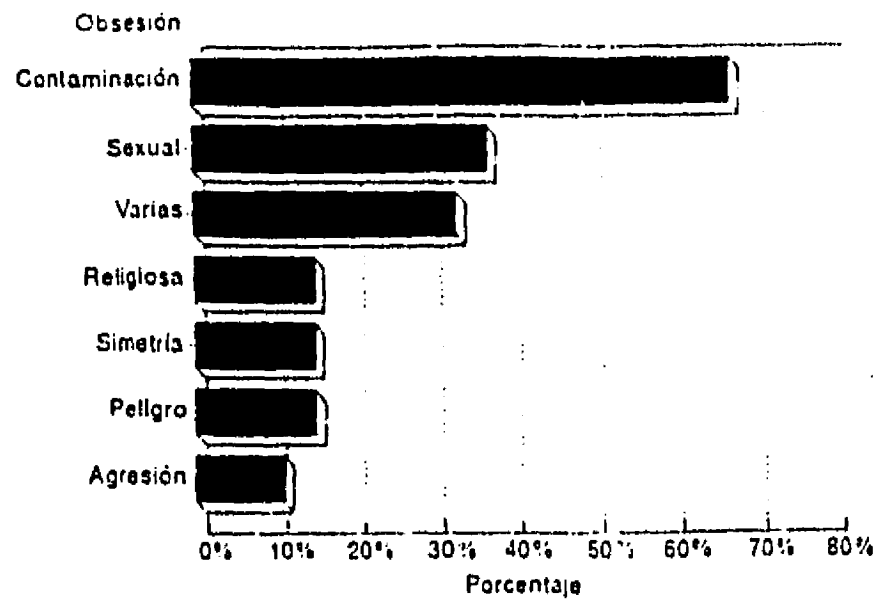


FIGURA 1. Frecuencia y tipo de obsesiones

res) ($t = 1.96$; G.L. = 25; $F = 1.07$; $p = 0.03$). El promedio de los puntajes totales en la escala EYBOC fue de 24.8 ± 7 ; los promedios de los subtópicos en las subescalas del EYBOC para las obsesiones fueron 12.5 ± 3.8 , y para las compulsiones fueron de 12.5 ± 4.2 . Los tipos de obsesión y compulsión más frecuentemente documentados por la escala EYBOC se encuentran señalados en las figuras 1 y 2. Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres con una mayor frecuencia de obsesiones sexuales y de simetría en los hombres ($p = 0.044$ $p = 0.012$, prueba exacta de Fisher). No se encontraron diferencias significativas respecto al tipo y a la frecuencia de las compulsiones (tablas 1 y 2). En cuanto a la presencia de uno o más tipos simultáneos de obsesiones en los pacientes, al ser evaluados, se encontró que el 40% de los hombres tenía un tipo de obsesión; 40%, dos tipos; y el 20%, tres o más tipos diferentes. En el 77% de las mujeres se detectó una sola obsesión; en el 14%, dos

obsesiones; y en el 9%, tres o más obsesiones. En cuanto a las compulsiones, en el 40% de los hombres se detectó un tipo de compulsión; en el 40%, dos tipos; y en el 20%, tres o más tipos diferentes. En el 36% de las mujeres se detectó una sola compulsión; en el 36%, dos compulsiones; y en el 28%, tres o más compulsiones.

De los 27 pacientes estudiados, en 23 de ellos (4 hombres y 19 mujeres) se encontró cuando menos otro diagnóstico clínico. La comorbilidad encontrada se reporta en la figura 3, y las diferencias hombre-mujer se presentan en la tabla 3. No se encontraron diferencias significativas (prueba exacta de Fisher $p < 0.05$). Dentro de la tabla de comorbilidad definimos como "daño neurológico" cualquier evidencia de alteración reportada como tal, ya sea en las pruebas neuropsicológicas, en la tomografía axial computarizada (TAC) o en el electroencefalograma (EEG). También cabe mencionar que dentro de la comorbilidad se incluyó como diagnóstico el haber

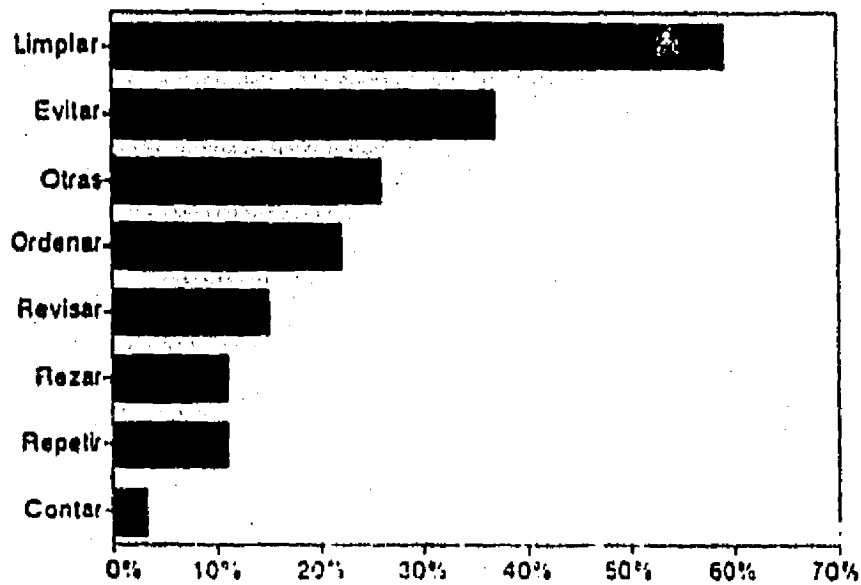


FIGURA 2. Frecuencia y tipo de compulsiones

TABLA 1
Frecuencia y tipo de obsesiones

Obsesiones	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Contaminación	2 (40%)	16 (77%)	18 (67%)
Sexual	4 (80%)*	6 (27%)	10 (37%)
Vanas	2 (40%)	7 (32%)	9 (33%)
Religiosa	1 (20%)	3 (14%)	4 (15%)
Simetría	3 (60%)*	1 (04%)	4 (15%)
Peligro	2 (40%)	2 (09%)	4 (15%)
Agresión	1 (20%)	2 (09%)	3 (11%)

* p = 0.04; p = 0.01, prueba exacta de Fisher.

TABLA 2
Frecuencia y tipo de compulsiones

Compulsiones	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Limpiar	2 (40%)	14 (64%)	16 (59%)
Evitar	2 (40%)	8 (36%)	10 (37%)
Otras	2 (40%)	5 (23%)	7 (26%)
Ordenar	2 (40%)	4 (18%)	6 (22%)
Revisar	1 (20%)	3 (14%)	4 (15%)
Repelir	0 (0%)	3 (14%)	3 (11%)
Rezar	1 (20%)	2 (09%)	3 (11%)
Contar	1 (20%)	0 (0%)	1 (03%)

No hay diferencias significativas, prueba exacta de Fisher.

sido víctima de abuso sexual, aunque esta condición no constituye un diagnóstico psiquiátrico.

Los pacientes con daño neurológico no difirieron de los pacientes sin daño neurológico en ninguna de las siguientes variables: sexo, edad, edad de inicio, puntajes totales de EYBOC, subtotalet de ob-

TABLA 3
Comorbilidad en grupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo

Padecimiento	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Depresión	2 (40%)	16 (73%)	18 (67%)
Daño neurológico	3 (60%)	8 (36%)	11 (40%)
TOCP	2 (40%)	8 (36%)	10 (37%)
Intento suicida	2 (40%)	5 (23%)	7 (26%)
Abuso sexual*	1 (20%)	4 (18%)	5 (18%)
Tics	2 (40%)	3 (14%)	5 (18%)
Ansiedad	1 (20%)	1 (20%)	2 (07%)
Rasgos esquiz.	1 (20%)	0 (0%)	1 (04%)

* Fue incluido a pesar de no ser un diagnóstico. Sin diferencias significativas, prueba exacta de Fisher.

sesiones y compulsiones, presencia de tics o historia familiar (prueba t para medidas independientes, $p < 0.05$).

Los medicamentos prescritos en orden de frecuencia, junto con las combinaciones más frecuentemente empleadas, aparecen en las figuras 4 y 5. La respuesta al tratamiento se valoró de acuerdo con la apreciación clínica global del médico tratante, en una escala de 10 puntos (la calificación de 1 = sin mejoría, y la de 10 = con remisión total). Todas las calificaciones provenían de pacientes que habían sido atendidos por su médico tratante por lo menos durante seis meses. De manera arbitraria se definió como mala respuesta de 1 a 4 (11% de los pacientes); como respuesta moderada, de 5 a 7 (37%), y como buena respuesta de 8 a 10 (52%). El promedio de los puntajes totales de la escala fue de 7.4 ± 2 , con un rango de 3 a 10 puntos (todo lo que se refiere a la respuesta al tratamiento se tratará en un artículo posterior).

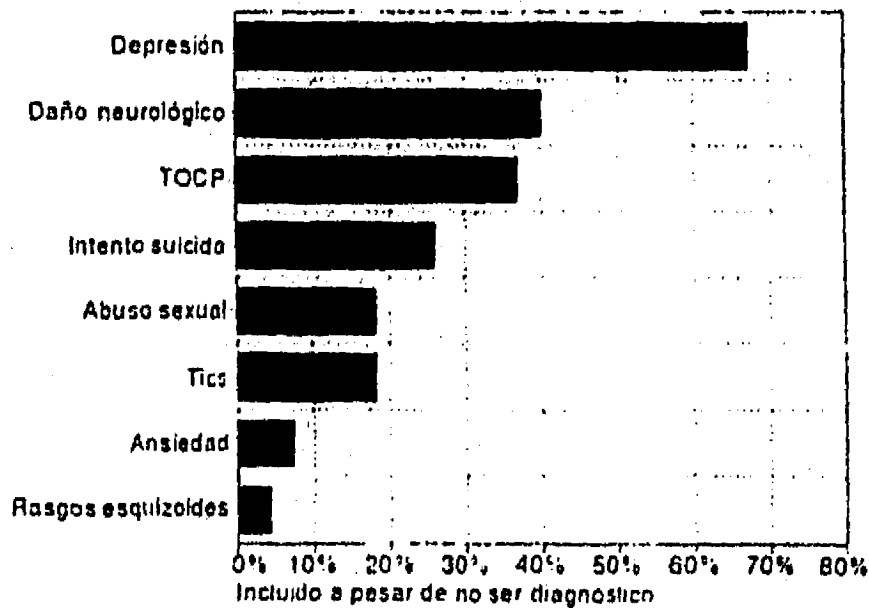


FIGURA 3. Comorbilidad en los pacientes con Toc

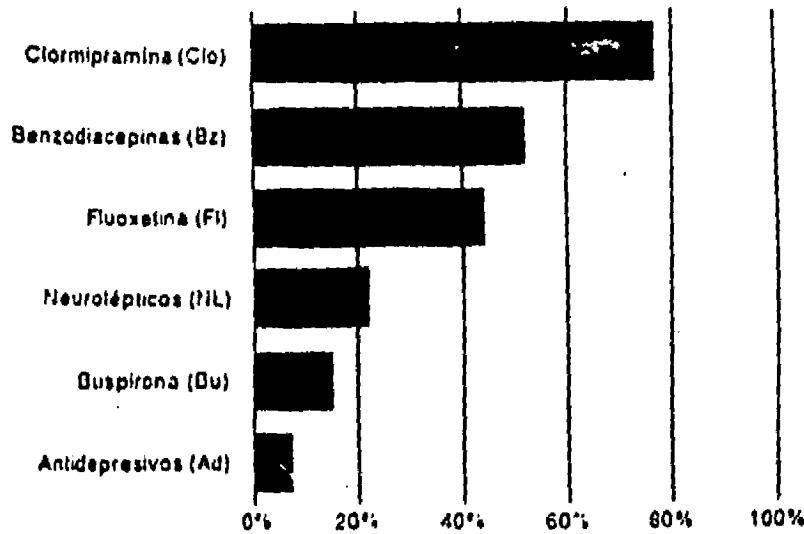


FIGURA 4. Fármacos utilizados en pacientes con TOC

Alteraciones neuropsicológicas

Se le hizo una evaluación neuropsicológica al 63% (n = 17) de los pacientes de la muestra total; en 11 de ellos se encontraron evidencias de daño neuropsicológico. La solicitud para la evaluación se hizo después del juicio clínico del médico tratante, por lo que los resultados reportados en estos pacientes no necesariamente representan al paciente promedio con TOC. Los exámenes practicados fueron: el WAIS, la batería de Luria-Nebraska y la figura compleja de Rey-Osterrieth.

La alteración más frecuentemente reportada fue la disminución de la concentración, la cual se detectó en el 53% (n = 9) de los pacientes evaluados, seguida de gnosias auditivas no verbales en el 47% (n = 8). Alteraciones: visuoespaciales, memoria visual, secuenciación, juicio práctico y abstracción, en el 41% (n = 6). Otras alteraciones en orden descendente fueron: alternancia premotora 35% (n = 6); cálculo 29% (n = 5); memoria auditiva 24% (n = 4); praxia postural y gestual 18% (n = 3); com-

presión auditiva 12% (n = 2) y, finalmente, gnosia auditiva verbal 6% (n = 1).

Estudio familiar

El número total de familiares de primer grado incluidos en el estudio fue de 268, y de segundo grado, 187. Los diagnósticos encontrados en los familiares de primero y segundo grado se describen en la tabla 4.

Ocho de los 27 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para el TOC; de estos probandos, 4 tenían tics como diagnóstico concomitante. Cinco de los 27 pacientes (19%) presentaron una historia familiar de tics, y de estos probandos, 4 tenían también historia familiar de TOC. Encontramos una mayor frecuencia de TOC en los familiares de primer grado, al compararlos con la frecuencia con que ocurren en la población en general (tabla 6; prueba exacta de Fisher, p = 0.05). No encontramos que hubiera aumenta-

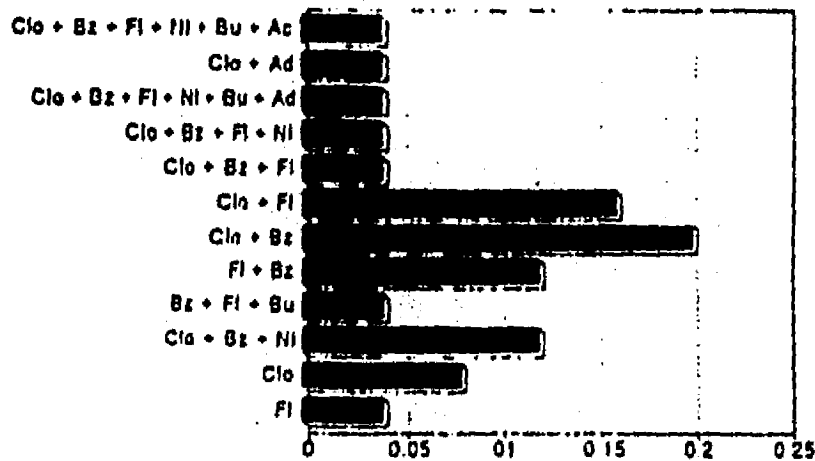


FIGURA 5. Las combinaciones farmacológicas más frecuentes

jeros con TOC (50) y una mayor frecuencia de tics en los varones con este padecimiento (64). Vale la pena señalar que a pesar de que las diferencias entre los hombres y las mujeres en cuanto a los tics, no fueron significativas, sí se encontró una mayor frecuencia de hombres afectados (40% de hombres afectados vs. 14% de mujeres afectadas).

El TOC y la depresión se han relacionado en varios estudios, encontrándose cifras de comorbilidad del 30% hasta el 60%; nuestras cifras coinciden con estos hallazgos (38,61,64,70). Respecto a la comorbilidad, llaman la atención las elevadas cifras para los intentos suicidas, el abuso sexual y el daño orgánico. En general, este tipo de patología comórbida no ha sido reportada como de especial significancia en el TOC (a excepción del daño orgánico), sin embargo, debo de ser tomada en consideración e interrogar propositivamente al paciente con el objeto de comprenderlo mejor y así tomar las medidas preventivas necesarias, sobre todo en lo que concierne al riesgo suicida. De acuerdo con los criterios de los médicos tratantes, los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento, lo que suprime de alguna forma el mito de que el paciente con TOC responde mal al manejo, principalmente al farmacológico.

Alteraciones neuropsicológicas

En los antecedentes de este trabajo se insiste en la presencia, tanto anatómica como funcional, de alteraciones que pueden estar relacionadas con un mal funcionamiento de los lóbulos frontales. El síndrome del lóbulo frontal es muy vasto en cuanto a su expresión clínica. Entre los principales síntomas encontramos: alteraciones motoras, como acinesia e hipocinesia; alteraciones del lenguaje, como la patilalia y la disminución de la fluidez y de la espontaneidad; y alteraciones de la atención, como disminución de la concentración, que más que a una amnesia (55), se refiere a olvidarse de algunas cosas.

De acuerdo con las principales alteraciones detectadas en nuestros pacientes, creemos que algunas de ellas sugieren las características propias del síndrome frontal, como la disminución de la concentración, que se detectó en poco más de la mitad de los pacientes, seguida de las alteraciones visuospaciales, de la secuenciación, y del juicio práctico.

Otras alteraciones que, aunque se presentaron con menor frecuencia, coinciden con las alteraciones en las áreas frontales, fueron la alternancia promotora y la praxia postural y gestual. Como ya se mencionó en la sección de "resultados", éstas no fueron las únicas, pero si tratamos de enmarcar de una manera generalizada algunas de las alteraciones encontradas, éstas quedarían dentro de las áreas frontales, aunque resulta aventurado asegurar que nuestros datos reflejen un perfil neuropsicológico definido.

Debido a la heterogeneidad de las alteraciones recopiladas en diferentes estudios, incluyendo el presente, es necesario elaborar estudios con muestras mayores y en poblaciones más homogéneas de pacientes con TOC para poder detectar los patrones específicos de los problemas neuropsicológicos.

Estudio familiar

Encontramos una mayor frecuencia de TOC en los familiares de primer grado, comparados con la frecuencia encontrada en la población en general, lo que corrobora las observaciones anteriores (21, 52, 53, 58, 63). La enfermedad se inició en los probandos a temprana edad. No detectamos que hubiera aumentado la frecuencia de los parientes con diagnósticos de Gilles de la Tourette o de tics, como se ha sugerido extensamente en la bibliografía (21, 48, 52, 53), sin embargo, la mayoría de los casos que tenían tics se encontraron entre los parientes de los probandos con una historia familiar positiva de TOC, lo que apoyaría el hecho de que, efectivamente, hay una variante clínica del TOC que se presenta con tics, que se inicia a una menor edad y que probablemente ésta sea una forma genética.

Otro hallazgo difícil de explicar es la frecuencia, significativamente menor de lo que se esperaba, de ansiedad generalizada, tanto en los parientes de primero como de segundo grado.

Agradecimientos

Agradecemos por sus valiosas contribuciones al Departamento de Psicología, al Departamento de Audiovisuales, al Ing. José Cortés y a los Dres. Carlos Campillo, Isabel Kuthy y Edmundo Hernández.

REFERENCIAS

1. AIZENBERG D, HERMESH H, KARP L, MUNITZ H: Pseudochoolinesterase in obsessive-compulsive patients. *Psychiat Res*, 27:65-69, 1989.
2. ANDREASEN N, ENDICOTT J, SPITZER R, WINOKUR G: The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry*, 34:1229-1235, 1977.
3. BASTANI B, NASH F, MELTZER H: Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:833-839, 1990.
4. BASTANI B, ARORA R, MELTZER H: Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry*, 30:131-139, 1991.
5. BAXTER L, PHELPS M, MAZZIOTA J, GUZE S, SCHWARTZ J, SELIN C: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:211-218, 1987.
6. BENAR D: Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 141(3):363-368, 1981.
7. BEIKELFAT C, MURPHY D, ZOHAR J, HILL J, GROVER G, INSEL T: Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:23-28, 1989.

TABLA 4
Frecuencia de trastornos psiquiátricos en los familiares de los probandos con TOC

Diagnóstico	Familiares 1er (n = 268) %	Familiares 2do (n = 187) %	Frecuencia en la población general* %
TOC	4.85*	2.13	1.8
Tics	2.98	1.60	10.0
TOCP	7.83	6.95	7.0
Alcoholismo	5.22	0.02	3.0
Depresión	5.22	3.20	8-10.0
Espectro esquiz.	1.86	2.13	1.0
Ansiedad	1.49*	1.00*	4-5.0
Otras	5.59	7.48	

* Referencias: 38,45,51.

* p < 0.05 (Chi cuadrada).

do ningún otro padecimiento de manera significativa. Sin embargo, observamos que la ansiedad generalizada se presentaba con menor frecuencia de lo que se esperaba tanto en los parientes de primero como de segundo grado (prueba exacta de Fisher p = 0.05).

Los pacientes con una historia familiar positiva difirieron significativamente de los pacientes sin antecedentes familiares en cuanto a la edad de inicio (t = -.67, GL 25, F = 1.216, p = 0.024). En otras variables (edad, sexo, puntajes en la escala Yale-Brown y daño neurológico) no se detectaron diferencias significativas.

Discusión

Hasta este momento no contamos con estudios de TOC en poblaciones latinoamericanas. Los únicos datos provienen, de manera indirecta, del estudio epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH-ECA) en el que el 10% de los individuos entrevistados era de origen latinoamericano. La mayoría estaba considerada como México-americana viviendo dentro del área de Los Angeles (38). La etnicidad presentó un efecto significativo en la población negra, en la que se encontraron tasas más bajas de TOC a lo largo de la vida. Entre la población latinoamericana también se encontraron menos pacientes con TOC, sin embargo, la diferencia no fue significativa.

Muestra

En el Instituto Mexicano de Psiquiatría se encontró un total de 27 pacientes obsesivos (5 hombres y 22 mujeres) en el periodo comprendido del estudio (septiembre de 1990 a noviembre de 1991). Llama la atención la baja proporción de hombres detectados, ya que suponíamos que el padecimiento afectaba de igual manera a los dos sexos (37,66), pero probablemente se trate de un fenómeno cultural en

el que el varón mexicano reconozca mucho menos el estar enfermo mentalmente. Por otro lado, se encontró que los años de educación de los pacientes eran más (12 años en promedio) de lo esperado en comparación con la población en general (6 años). En estudios anteriores se ha reportado que los pacientes obsesivos pudieran presentar un CI levemente más elevado y esto podría reflejarse en una mayor escolaridad; sin embargo, estos estudios se hicieron antes de que se separara definitivamente el TOC del trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (TOCP) (42), lo que hace pensar que estas cifras se encuentren infladas debido a los altos puntajes logrados por los pacientes perfeccionistas. La elevada cifra de comorbilidad entre los pacientes con TOCP y TOC, pudiera explicar en nuestro estudio, el grado de escolaridad. Dicha observación se refuerza con el hallazgo de una diferencia significativa entre los años de educación de los sujetos con diagnóstico de TOC y TOCP contra las cifras encontradas en los sujetos con TOC y sin TOCP (t = 2.3; GL 24; F = 128; p = 0.03).

Variables clínicas

Nuestros datos corresponden a lo descrito en la bibliografía sobre la edad promedio de inicio de 22 años (31). Sin embargo, por lo que respecta a que la edad de inicio era más temprana en los hombres, esto no se repitió en la muestra mexicana (34,62).

El promedio de la evolución, en años, del padecimiento fue de 10 ± 7.2 con un rango de 2 a 29, con una mayor duración de la evolución de la enfermedad en los hombres, lo cual corresponde a lo ya reportado por Noshirvani y cols. (50), aunque difiere de lo encontrado por este mismo grupo de investigadores en lo que respecta a las diferencias entre los hombres y las mujeres en cuanto al tipo de obsesiones y compulsiones, señalando una mayor frecuencia de las compulsiones de verificación en los hombres, y de lavado en las mujeres; mientras que en nuestra muestra, las compulsiones no variaron, sino únicamente el tipo de obsesiones, en las que los hombres presentaron mayor cantidad de obsesiones sexuales y de simetría que las mujeres.

De los 27 pacientes estudiados, encontramos que 23 de ellos (4 hombres y 19 mujeres) tenían por lo menos otro diagnóstico clínico. La coexistencia de TOC con otros diagnósticos, como depresión, TOCP, fobias o abuso de sustancias, está bien documentada, aunque la naturaleza de esta relación no se ha explicado claramente (38,64,70). Swedo y cols. informaron que en una muestra de 70 pacientes pediátricos y adolescentes con TOC, sólo el 26% había presentado el TOC como diagnóstico único (64).

En la comorbilidad encontrada en este estudio no se encontraron diferencias entre los hombres y las mujeres. Otros investigadores encontraron una mayor frecuencia de depresión y anorexia en las mu-

8. CARAVEO J, GONZALEZ C, RAMOS L: Concurrent validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences*, 17(1):63-77, 1991.
9. COHEN DJ, LECKMAN JF, SHAYWITZ BA: Tourette's syndrome: assessment and treatment, in Shaffer D, Ehrhardt AA, Greenhill (eds). *Diagnosis and Treatment in Pediatric Psychiatry*. Nueva York, Free press, 3-29, 1984.
10. COMINGS D y cols: Tryptophan Hydroxylase maps to chrom 4. *Cytogenet Cell Genet*, 51:13-66. Abst. # 19106, 1989.
11. COMINGS D: A controlled study of Tourette syndrome. VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition of the limbic system. *Am J Hum Genet*, 41:839-866, 1987.
12. COMINGS D, COMINGS B, PAULS D, HURST C, LECKMAN J, COHEN D, KRUGER S, KIDD K: Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Letters to the editor. *Arch Gen Psychiatry*, 44:1023-1026, 1987.
13. CUMMINGS J, FRANKEL J: Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psychiatry*, 20:1117-1125, 1985.
14. DEVEAUGH-GEISS J, LANDAU P, KATZ R: Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. *Psychiatric Annals*, 19(2):97-101, 1989.
15. DEVOR E: Complex segregation analysis of Gilles de la Tourette's syndrome: Further evidence for a major locus mode of transmission. *Am J Hum Genet*, 36:704-709, 1981.
16. DRUMMOND L: Delayed emergence of obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Br J Psychiatry*, 153:839-842, 1988.
17. EMERY A. *Methodology in Medical Genetics*. Churchill Livingstone, Nueva York, 37-54, 1986.
18. ENDICOTT J, SPITZER R: A diagnostic interview The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35:837-844, 1978.
19. FLAMENT M, RAPOPORT J, MURPHY D, BERG C, LAKE R: Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:219-225, 1987.
20. FLOR-HENRY P, YEUDALL L, KOLES Z, HOWARTH B: Neuropsychological and spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiat*, 14:119-130, 1979.
21. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, MAZURE C, FLEISCHMANN R, HILL C, HENINGER G, CHARNEY D: The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry*, 46:1008-1011, 1989.
22. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, DELGADO P, HENINGER G, CHARNEY D: Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:36-44, 1989.
23. GOODMAN W, PRICE L, DELGADO P, PALUMBO J, KRISTAL J, NAGY L, RASMUSSEN S, HENINGER G, CHARNEY D: Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:577-585, 1990.
24. GREIST J: Treating the anxiety: Therapeutic options in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 5(11, suppl):29-34, 1990.
25. HANNA G, McCracken J, CANTWELL D: Prolactin in Juvenile obsessive-compulsive disorder. Presented at The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Nueva York, 1989.
26. HERNANDEZ E, NICOLINI H: Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstica de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad. *Memorias X Reunión de Alumnos de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud*, UNAM, 1992.
27. HOEHN-SARIC R, PEARLSON G, HARRIS G, MACHLIN S, CAMARGO E: Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry*, 148:1243-1245, 1991.
28. HOLLANDER E, FAY M, COHEN B, CAMPEAS R, GORMAN J, LIEBOWITZ M: Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry*, 145:1015-1017, 1988.
29. HOLLANDER E, SCHIFFMAN E, COHEN B, RIVEPASTEIN M, ROSEN W, GORMAN J, FYER A, PAPP L, LIEBOWITZ M: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:27-32, 1990.
30. HOLLANDER E, DE CARIA C, NITESCU A, COOPER T, STOVER B, GULLY R, KLEIN D, LIEBOWITZ M: Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Research*, 37:161-177, 1991.
31. INSEL T, DONNELLY E, LALAKEA M, ALTERMAN I, MURPHY D: Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 18(7):741-751, 1983.
32. INSEL T: Symposium on anxiety disorders. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 8(1):105-117, 1985.
33. JENIKE M, BAER L, MINICHIELLO W, SCHWARTZ C, CAREY R: Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 143:530-532, 1986.
34. JENIKE M: Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med*, 321(8):539-541, 1989.
35. JENIKE M: Approaches to the treatment refractory obsessive compulsive patients. *J Clin Psychiatry*, 51(2 suppl):15-21, 1990.
36. JENIKE M, BAER L, BALLANTINE T, MARTUZA R, TYNESS S, GIRIUNAS I, BUTTOLPH L, CASSEM N: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:548-555, 1991.
37. JOFFE R, SWINSON R, REGAN J: Personality features of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 145:1127-1129, 1988.
38. KARNOM, GOLDING J, SORENSON S, BURNAM M: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1094-1099, 1987.
39. KHANNA S, CHANNABASAVANNA S: Birth order in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 21:349-354, 1987.
40. KHANNA S: Obsessive-compulsive disorder: Is there a frontal dysfunction? *Biol Psychiatry*, 24:602-613, 1988.
41. LESCH P, HOH A, DISSELKAMP-TIETZE, WIESMANN M, OSTERMEIDER M, SCHULTE H: 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:540-547, 1991.
42. LO WH: A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*, 113:823-832, 1987.
43. LUXENBERG J, SWEDO S, FLAMENT M, FRIEDLAND R, RAPOPORT J, RAPOPORT S: Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-Ray computed Tomography. *Am J Psychiatry*, 145:1089-1093, 1988.
44. MARTINDOT J: Obsessive-compulsive disorder: a clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiat Scand*, 82:233-242, 1990.
45. MEDINA-MORA y cols: Patrones de consumo de alcohol en México. Gilbert J. (Ed). En: *Alcohol Consumption Among Mexicans Americans: Binational Perspective*. págs: 27-52, 1988.
46. MURPHY D, ZOHAR J, BENKELIFAT C, PATO M, PILOTI J, INSEL T: Obsessive-compulsive disorder as 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psychiatry*, 155(suppl 8):15-24, 1989.
47. MURPHY D: The serotonin connection in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 5(1):11-12, 1991.
48. NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L, SCHWARTZ J, WEISSBECKER K, SPENCE MA: Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus*, 1(1):25-28, 1991.
49. NICOLINI H, KUTHY I, HERNANDEZ E, CORTES J, GONZALEZ H, BAUER J: Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo-compulsivo. *Anales del IAIAP*, febrero, pág. 25, 1991.

50. NOSHIRVANI HF, KASVIKIS Y, MARKS III, TSAKIRI A, F, MONTEIRO WO: Gender divergent aetiologic factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 158:260-263, 1991.
51. PAULS D, COHEN D, HEINBUCH R, DETLOR J, KIDD K: Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette's syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1091-1093, 1981.
52. PAULS D, LECKMAN J: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med*, 315:993-997, 1986.
53. PAULS D, TOWBIN K, LECKMAN J, ZAHNER G, COHEN D: Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1180-1182, 1986.
54. PATO M, PIGOTT T, HILL J, GROVER G, BERNSTEIN S, MURPHY D: Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 148:127-129, 1991.
55. PEÑA CJ: Lobulos frontales, síndrome frontal. En: Peña CJ; Barraquer B LL. (Eds) *Neuropsicología*. Editorial Toray-Masson, Barcelona, España, 1983.
56. PERSE T: Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*, 49:48-55, 1988.
57. PERSE T: Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*, 49:48-55, 1988.
58. PITMAN R, GREEN R, JENIKE M, MESULAM M: Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1166-1171, 1987.
59. RAPOPORT J: The biology of obsessions and compulsions. *Sci Am*, marzo, 83-89, 1989.
60. RAPOPORT J: Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 5:1-10, 1991.
61. RASMUSSEN S, TSUANG M: Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 143:317-322, 1986.
62. RASMUSSEN SA, EITZEN JL: Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(2, suppl):10-13, 1990.
63. ROBERTSON M: The Gilles de la Tourette's syndrome: The current status. *Br J Psychiatry*, 154:147-169, 1989.
64. SWERO S, RAPOPORT J, LEONARD H, LENANE M, CHESLOW D: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 46:335-341, 1989.
65. THE CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP: Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:730-738, 1991.
66. TOURETTE SYNDROME (Editorial). *The Lancet*, feb 7, 309, 1987.
67. VILLAREAL G: Hacia una base anatómo-fisiológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Res Psiquiatría*, 1(3) 5 B, 1991.
68. VITIELLO B, SHIMON H, BEHAR D, STOFF D, BRIDGER WH, FRIEDMAN E: Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psychiatr Scand*, 84:29-32, 1991.
69. WEISSMAN M: The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. *J Psychiat Res*, 22 Suppl 1:99-114, 1988.
70. ZAUSNER D, DEWEY M: Tics and heredity. A study of the relatives of child tiqueurs. *Br J Psychiatry*, 150:628-634, 1987.

DIRECTORIO DEL INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

- Dr. Ramón de la Fuente
Director General
- Dr. Gerardo Heinz Martín
Jefe de la División de Servicios Clínicos
- Dr. Augusto Fernández-Guardiola
Jefe de la División de Investigaciones en Neurociencias
- Mtra. en Psic. Ma. Elena Medina-Mora
Jefe de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales
- Dr. Armando Vázquez López-Guerra
Jefe de la División de Enseñanza

I. Epidemiología genética y molecular de los trastornos psiquiátricos

Humberto Nicolini S.*. Juan Ramón de la Fuente**

*Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, Instituto Mexicano de Psiquiatría

**Dirección, Facultad de Medicina, UNAM

(Recibido, febrero 28, 1994; aceptado, junio 6, 1994)

Resumen

En este trabajo presentamos los principales datos epidemiológicos que apoyan la existencia de factores genéticos en el desarrollo de una psicopatología. También se revisan los principales hallazgos que se han generado con la aplicación de las técnicas de la biología molecular en las enfermedades mentales, como son los estudios de enlace génico y los de asociación alélica. Estos estudios hacen ver la importancia de la generación de datos moleculares propios de la población de interés, debido a la gran variación en la frecuencia de los diferentes alelos moleculares causada por la etnicidad.

Palabras clave: Epidemiología • Psiquiatría molecular • Genética

Summary

In this paper, we describe the main epidemiological data that support the existence of genetic factors in the development of psychopathology. On the other hand, we review also the main findings generated by the application of molecular biology techniques in mental disorders, like linkage and association studies. This research shows the importance of producing molecular data from the population being studied, since ethnicity plays a major role in allele frequency variability.

Key words: Epidemiology • Molecular psychiatry • Genetics

En el área de la genética de la conducta humana el estudio de la influencia de los genes resulta menos difícil si se parte de los fenotipos anormales (enfermedades de la conducta) que si, en cambio, se estudian los fenotipos normales. La variabilidad humana afectaría seriamente la definición de la normalidad y pone serias dificultades metodológicas. Los investigadores en este campo han desarrollado una serie de metodologías como los estudios de familias, los de gemelos, los de sujetos dados en adopción, los de modo de transmisión genética y los de mapeo genético con secuencias de ADN (Cuadro 1) con el objeto de identificar los genes que causan patología conductual.

Estudios de familias. Estos estudios consisten en comparar la frecuencia con la que los parientes de pacientes con enfermedades psiquiátricas presentan, a su vez, las mismas patologías. Si esta frecuencia es

mayor a la esperada, en comparación con las tasas de frecuencia de estas enfermedades para la población general, se concluye que la enfermedad se agrega en las familias. Los estudios en familias han arrojado los siguientes datos: para la esquizofrenia los familiares de primer grado tienen un riesgo del 8.1% de padecer la enfermedad comparado al 1% que es el riesgo para la población general. Otras cifras de riesgo para un mayor número de enfermedades se describen en el Cuadro 2.

Por otro lado, el campo de la psiquiatría se ha movido de estudiar condiciones tan generales como las "neurosis" a entidades nosológicas con criterios más específicos. En este sentido existe evidencia de agregación familiar para tres trastornos de ansiedad: el trastorno de pánico, las fobias y el trastorno obsesivo compulsivo.

afectados) de pacientes con crisis de pánico al ser comparados contra familiares de probandos controles⁷. Estos resultados fueron reproducidos por otro grupo⁸, aunque con el uso de CO₂ en lugar del lactato, encontrando resultados similares.

Cuadro 2. Frecuencia de trastornos psiquiátricos en probandos de familias con diversas patologías psiquiátricas.

Enfermedad	Riesgo en familiares de primer grado
	Promedio (%)
Alzheimer	41 %
Alcoholismo	3 al 50%
Crisis de angustia	27 %
Tourette-tics-obsesivo	35%
Esquizofrenia	8 al 15 %
Trastorno bipolar	10 al 15 %
Autismo	2 al 6%

Referencias: 18, 48, 49.

Para las fobias existen dos estudios familiares. En el primero se estudiaron 20 probandos con agorafobia, comparándolos con un grupo de familiares de probandos con ataques de pánico y un grupo control⁹. El riesgo de morbilidad para cualquier trastorno de ansiedad en los familiares de los probandos con pánico y agorafobia fue el mismo (32%) y diferente del de los familiares controles (15%). Aunque el diagnóstico que más contribuyó a este riesgo en los familiares de probandos con pánico fue el de pánico, no fue así en los familiares de probandos con agorafobia, en quienes adicionalmente a la agorafobia se encontró pánico y la presencia de otras fobias. Los autores señalan que con esos resultados se puede pensar que la agorafobia es una complicación del trastorno de pánico y se trasmite familiarmente de manera separada. Por otro lado, no se detectó evidencia de una mayor frecuencia de cuadros afectivos en los familiares, aunque en los probandos sí se presentaron con frecuencia cuadros depresivos secundarios tanto en el grupo de agorafobia como en los pacientes con pánico.

El segundo estudio con pacientes fóbicos comprendió a 49 probandos con fobia simple, sin ningún otro trastorno de ansiedad, y a sus familiares de primer grado, comparándolos con los familiares de

probandos controles (que nunca han padecido trastorno psiquiátrico)¹⁰. Se calculó un riesgo mayor para los familiares de los probandos fóbicos de padecer fobias (31%), significativamente diferente del riesgo en los familiares de los probandos controles (11%). Por otro lado, no se encontraron riesgos incrementados para padecer otros trastornos de ansiedad, afectivos o abuso de sustancias, lo que sugiere que la transmisión familiar de este padecimiento sí es específica y diferente a la de la agorafobia y la fobia social.

Existe evidencia cada vez mayor de que los factores familiares y etiológicos responsables de algunas formas del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el síndrome de Tourette (ST) y los tics crónicos múltiples (TCM) son los mismos¹¹⁻¹³. La frecuencia del TOC es claramente mayor en parientes de pacientes con TOC que en la población en general¹⁴⁻¹⁶. Otro dato importante consiste en la descripción común de TOC junto con ST y TCM^{13,17,18}. En México existen datos de un estudio familiar realizado en 27 probandos con el diagnóstico de TOC a partir de 1174 pacientes psiquiátricos (2.3%) durante un período de 14 meses^{19,20}. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 23 ± 8.6 años con un intervalo de 7 a 40 años. El puntaje total promedio de la escala Y-BOC fue 24.8 ± 7 , que es indicativo de una severidad moderada de la enfermedad. La frecuencia del TOC en los familiares de primer grado de probandos con TOC resultó significativamente mayor contra las cifras de la población general y al compararseles contra pacientes deprimidos. Por otro lado, el grupo de pacientes con depresión presentó una mayor frecuencia de familiares afectados por depresión. Estos datos apoyan la evidencia de que el TOC es un padecimiento familiar y específico, ya que no incrementó el riesgo en los familiares de padecer ningún otro diagnóstico en particular. Sin embargo, los resultados son preliminares por lo que es necesario un mayor acúmulo de estudios familiares en este padecimiento que es muy frecuente.

Otros diagnósticos o condiciones encontradas en los probandos fueron las siguientes: 18 pacientes con depresión (67%); 12 pacientes con anomalías neurológicas (cualquier signo de deterioro neurológico detectado por pruebas neuropsicológicas, EEG y TAC) (44%); 8 con trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad; 7 con intentos suicidas previos (26%); 5 víctimas de abuso sexual (18.5%); y 5 con tics (18.5%). Se encontró una diferencia dependiente del sexo en cuanto al tipo de obsesiones y compulsiones. Los hombres presentaron una mayor frecuencia de

afectivos en esquizofrenia se ha sugerido que si se reportan pacientes bipolares en la historia familiar de un sujeto que cumple con los criterios del DSM-III para esquizofrenia, este diagnóstico debe de ponerse en duda³². Otra clasificación con base en la historia familiar y algunas características de personalidad se ha propuesto para el alcoholismo. Los alcohólicos con antecedentes familiares tienden a tener una mayor cantidad de problemas relacionados al alcohol, mayor cantidad de problemas durante la infancia y una edad de inicio al beber menor que la de los alcohólicos sin antecedentes familiares^{33,34}.

Existe un evento particular a la psiquiatría y que ha resultado muy difícil de analizar en los estudios en familias, que es el de la elección de pareja por parte de los pacientes psiquiátricos. Se ha demostrado que los pacientes psiquiátricos se casan con mayor frecuencia con personas también con patología psiquiátrica que lo esperado con base a las tasas de prevalencia de las enfermedades mentales³⁵. Este fenómeno hace que la agregación familiar se aumente y distorsione los efectos que son debidos a las influencias genéticas.

El fenómeno anterior, aunado a otra serie de dificultades metodológicas, por ejemplo al comparar los estudios de la conducta humana con los estudios en animales, encontramos, en primer lugar, la falta de control sobre los efectos del medio ambiente, lo que no sucede con los animales de experimentación y, en segundo lugar, los experimentos de cruza que, debido a razones obvias, no se pueden llevar a cabo. Además, la recolección de la información a partir de los integrantes de la familia es mucho más difícil. No obstante, se han diseñado estrategias ingeniosas para resolver algunas de estas dificultades, como los estudios en gemelos y los estudios en los sujetos dados en adopción.

Estudios de gemelos. Esta metodología consiste en comparar la concordancia diagnóstica entre los gemelos monocigóticos (MC) (genéticamente iguales) y la concordancia diagnóstica entre los gemelos dicigóticos (DC) (quienes comparten el 50% de su genoma). De esta manera si una enfermedad es completamente genética lo esperado es un 100% de concordancia entre los MC y un 50% entre los DC; es decir, una concordancia entre MC dos veces mayor a la de los DC.

Los estudios en gemelos permiten estimar el coeficiente de heredabilidad, el cual se define como la varianza del fenotipo dada por el genotipo. De esta manera, al revisar la literatura encontramos que los

estudios concluyen que cierta enfermedad o bien característica, como por ejemplo el coeficiente intelectual (CI), tiene una proporción genética del 70%³⁶.

Por otro lado, el estudiar a los hijos de los gemelos idénticos, quienes genéticamente serían hermanos, han corroborado la importancia de los genes en la conducta; así tenemos el trabajo de Gottesman y cols. quienes estudiaron a los hijos de gemelos con esquizofrenia, tanto monocigóticos como dicigóticos, y describieron que el riesgo de morbilidad para gemelos MC es 16.8% y 17.4% para los hijos del co-gemelo normal³⁷. En los hijos de los gemelos DC afectados el riesgo es de 17.4% y, en los hijos de sus co-gemelos DC afectados, el riesgo es de 17.4% y en los hijos de sus co-gemelos sanos es del 2.1%. Los resultados, en términos generales, de los estudios en gemelos para las enfermedades psiquiátricas revelan una mayor concordancia diagnóstica entre MC que los DC, prueba de la influencia genética (Cuadro 4).

Cuadro 4. Estudios en gemelos en genética psiquiátrica

Enfermedad	Concordancia MC	Concordancia DC
Alzheimer	45%	16%
Alcoholismo	54%	29%
Crisis de Angustia	59%	25%
Tourette-tics-obsesivo	77%	23%
Esquizofrenia	69%	15%
Trastorno bipolar	62%	17%
Autismo	64%	9%

Referencias: 18, 48, 49

Sin embargo, a pesar de que se conserva la proporción del doble de concordancia entre MC contra DC, las cifras no son lo esperado de 100 vs. 50. Para explicar esta disparidad se piensa que se debe a que son analizadas conjuntamente tanto las formas genéticas como las no genéticas, ya que las formas genéticas de los trastornos mentales todavía no se pueden distinguir con claridad de las formas no genéticas.

Estudios en sujetos dados en adopción. Los estudios en sujetos dados en adopción consisten en establecer las concordancias diagnósticas entre los

mendeliana; sin embargo, dada la comorbilidad con las entidades anteriormente descritas (ST y TCM), se ha sugerido que la triada (TOC, ST y TCM) constituye parte de un mismo espectro donde cada entidad representa variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada a través de los estudios de segregación en los que se estudia a familias de probandos tanto con TOC⁵¹ como con ST⁵² y los patrones de herencia encontrados son consistentes. Sin embargo, los estudios con probandos con TOC se han realizado en muestras pequeñas, por lo que resultaría importante replicar estos hallazgos en muestras más grandes. No existen otros estudios que empleen esta metodología para los otros trastornos por ansiedad.

Este tipo de análisis ha sido poco utilizado para el alcoholismo. En nuestro conocimiento tenemos el informe de Goodwin, de 1976, donde sugiere una transmisión de tipo multifactorial⁵³. Este tipo de herencia en comparación a la tradicional mendeliana o de gen único, implica a grupos de genes o poligenes, junto con la acción de factores medio-ambientales precipitantes.

Otra hipótesis de transmisión genética es aquella ligada al sexo o ligada al cromosoma X, sustentada por el trabajo de Cruz-Coke y Varela en 1966, en donde se asoció a la ceguera de color⁵⁴. Esta evidencia no se ha podido sustentar en estudios posteriores y se han generado datos contrarios a los esperados para la herencia ligada al sexo⁴².

Existe un estudio del efecto principal de un gen único para la predisposición de un subtipo de alcoholismo caracterizado por abuso de alcohol y conducta antisocial de inicio en la adolescencia; sin embargo, sólo parece representar a la mitad de los pacientes hospitalizados⁵⁵.

El encontrar diversos patrones de herencia habla también del fenómeno de heterogeneidad genética. En donde formas clínicas que aparentemente son iguales y, por lo tanto, denominamos a este fenotipo común (alcoholismo, autismo o bien esquizofrenia), son causadas por diferentes mutaciones, en diferentes "loci", junto con la presencia de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad, pero muy similares clínicamente).

Los conocimientos anteriores han sido explotados reiteradamente, y es probable que casi hasta su agotamiento, desde el inicio de la genética hasta el momento actual. Es en la década de los ochenta, con

el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, cuando surgen esperanzas de un nuevo conocimiento.

Epidemiología molecular en la psiquiatría. Una de las herramientas metodológicas fundamentales para aplicar la biología molecular a la medicina han sido los estudios de enlace genético ("linkage"). Estos son una mezcla de clínica taxonómica, epidemiología genética y biología molecular. Una característica particular de esta estrategia es la de ser especialmente útil en aquellas enfermedades donde existe poco o ningún conocimiento de su etiopatogenia⁵⁶. La idea fundamental de los estudios de enlace genético es la de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico. La evidencia estadística del enlace genético es el índice lod (log of the odds). Sin embargo, es importante recordar que el método de enlace genético es una prueba paramétrica, por lo que los resultados dependen de la manera en cómo se han especificado los parámetros y por lo que es difícil generalizar sus resultados debido a la gran variabilidad que existe en los valores de dichos parámetros (modo de herencia, frecuencia de fenocopias, frecuencia de los alelos, etcétera).

a. Trastornos afectivos. Egeland y cols publicaron, en 1987, un estudio en el que describían enlace genético entre el supuesto gen del trastorno bipolar y dos marcadores de ADN (el gen de la insulina "INS" y un oncogen "HRAS"), ambos en el brazo corto del cromosoma 11⁴⁶. Con este estudio se inició propiamente la genética molecular psiquiátrica. Sin embargo, al mismo tiempo se publicó un estudio en otras familias de pacientes bipolares⁵⁷ y poco después otro más⁵⁸, donde no se replicaron estos resultados utilizando los mismos marcadores polimórficos de ADN. Estos resultados opuestos se interpretaron como heterogeneidad genética; es decir, que enfermedades fenotípicamente iguales son causadas por diferentes mutaciones. En 1984, Ketsae y cols publicaron un estudio de revaloración del estudio realizado por Egeland donde al agregar un mayor número de familiares, tanto sanos como afectados, lo mismo que dos sujetos anteriormente clasificados como sanos y que desarrollaron la enfermedad para la segunda valoración, hicieron que el índice lod (valor de significancia estadística que nos dice si dos genes se encuentran en enlace), después de haber sido altamente significativo, perdiera validez estadística.

Por otro lado, al mismo tiempo que ocurrían estos sucesos en el cromosoma 11, Mendlewicz, usando los marcadores CB y G6PD en el brazo largo del

sin cirrosis⁷¹. El otro gen con el que se ha encontrado una asociación es para el alelo A1 del receptor D2 a dopamina⁷². Este estudio se realizó en 70 cerebros de pacientes alcohólicos y no alcohólicos. La presencia del alelo A1 clasificó adecuadamente al 77% de los alcohólicos y su ausencia clasificó al 72% de los no alcohólicos. El mismo grupo de investigadores encontró una disminución en la constante de afinidad para este receptor dependiente de la presencia del alelo A1⁷³. Esta asociación se corroboró por otro grupo, pero únicamente cuando los pacientes alcohólicos habían presentado complicaciones médicas⁷⁴. Recientemente, Comings y cols encontraron que la mayor prevalencia de este alelo no era exclusiva de alcoholismo y que también estaba presente en otros trastornos psiquiátricos como Gill's de la Tourette, autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad⁷⁵.

En la población mexicana hemos estudiado la asociación del polimorfismo TaqI con el gen del receptor D2 a dopamina en diferentes grupos de alcohólicos y en un grupo control⁷⁶. Nuestros resultados no apoyan esta asociación. Una diferencia en nuestro estudio es que la frecuencia del alelo A1 es una de las más elevadas (70%) de acuerdo a la literatura y contrasta con la baja frecuencia encontrada en pacientes caucásicos (30%). Este hecho realza la importancia del desarrollo de una epidemiología molecular propia de las poblaciones específicas de estudio y señala la probable heterogeneidad genética dada por la etnicidad.

d. Ansiedad. En esta área existen, según nuestro conocimiento, únicamente dos estudios. Uno de ellos realizado por el grupo de Crowe en la Universidad de Iowa, donde encontraron un índice lod sugestivo de enlace ($Z = 1.8$, $U = 0.03$) para el trastorno de pánico para un gen en el cromosoma 16q22⁷⁷ y el realizado por nuestro grupo en el trastorno obsesivo compulsivo, con un índice lod sugestivo de 1.2 para la región 4q12⁷⁸. Cabe señalar que estos estudios son

preliminares y que los resultados, hasta el momento, en el área del mapeo genético de los trastornos de ansiedad permanecen en sus fases iniciales.

Conclusiones. Las estrategias que prometen ser los polos del desarrollo a futuro de la psiquiatría genética son: el análisis de genotipos moleculares en parejas de hermanos afectados con patología psiquiátrica ("Sib-pair analysis"). La principal dificultad de esta estrategia es la necesidad de muestras numerosas, para un adecuado poder estadístico, y la solución probablemente esté en los estudios multinacionales. Sin embargo, debe señalarse que el método de "pares de hermanos afectados" es capaz de detectar el efecto de un solo gen aún cuando estén interactuando otros genes o bien condiciones ambientales⁷⁹. Algunas otras metodologías en desarrollo, por ejemplo el análisis de la transmisión de las enfermedades psiquiátricas bajo modelos más complejos de herencia, como "linkage" con dos locus principales, o genes modificadores en otros cromosomas, y los estudios de asociación, también constituyen una herramienta interesante, sobre todo en la búsqueda de genes candidatos⁸⁰.

Finalmente, un mapa del genoma con una resolución mayor a la ya alcanzada de 100cM puede tener un impacto favorable en el área. Estos hallazgos empiezan a integrar otra vía de conocimiento, mediante la cual podremos, en el futuro, saber algunos de los efectos específicos de genes en la conducta y así hablar de terapia génica para algunos trastornos mentales. Este tipo de terapia se encuentra en estudio para otras enfermedades (cáncer), en que se logran efectos terapéuticos ya sea mediante el remplazamiento de genes o bien modificando las funciones de éstos. Sin embargo, es necesario una mayor profundidad en nuestro conocimiento ya sea por la creación de metodología diferentes, o bien derivadas de las que estamos empleando, de modo tal que esta estrategia terapéutica sea una realidad en la psiquiatría.

Referencias

1. Cohen M, Badal D, Kilpatrick A, Reed A, White P. The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia. *Am J Hum Genet* 1951;3:126-38.
2. Crowe R, Pauls D, Shymen D, Noyes R. A family study of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:77-9.
3. Crowe R, Noyes R, Pauls D, Shymen D. A family study of anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1065-9.
4. Weissman M, Merikangas K. The Epidemiology of anxiety and panic disorders: an update. *J Clin Psychiatry* 1986;47(6 suppl):11-7.
5. Leckman J, Weissman M, Merikangas K, Pauls D, Prysoff B. Panic disorder and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1055-60.
6. Last C, Eksen M, Kazdin A, Orvaschel H, Perrin S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:928-34.

41. Bohman M. Some genetic aspects of alcoholism and criminality: A population of adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:269-76.
42. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger R. Maternal inheritance of alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:965-9.
43. Mc Gue M, Gottesman I, Rao D. The analysis of schizophrenia family data. *Behav Gen* 1986;16(1):75-87.
44. Baron M, Rusch N. The spectrum concept of schizophrenia: Evidence for a genetic-environmental continuum. *J Psychiat Res* 1987;21(3):257-67.
45. Rusch N, Baron M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *Am J Hum Genet* 1984;36:1039-59.
46. Egeland JA, Gerhard D, Pauls D, Sussex J, Kidd K, Alle C, Hostetter A, Houssman D. Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987;325:783-7.
47. Mendlewicz J, Sasy, Brocas H, Simon P, Charon F, Legros S, Vassart G. Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987;30(1):1230-2.
48. St. George-Hyslop P, Tanzi R, Polinski R y cols. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987;235:885-90.
49. Smalley S, Asarnow, Spence MA. Autism and genetics. A decade of research. *Arch Gen psychiatry* 1988;45:953-61.
50. Pauls D, Bucher K, Crowe R, Noyes R. A genetic study of panic disorders pedigrees. *Am J Hum Genet* 1980;32:639-44.
51. Nicolini H, Baxter L, Hanna G, Spence Ma. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. *Am J Hum Genet* 47(3)1990: A141 Abst. 551.
52. Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 1986;315:993-7.
53. Goodwin D. Is alcoholism hereditary. New York: Oxford Univ. Press, 1976.
54. Cruz-Coke R, Varela A. Inheritance of alcoholism. Its association with colour-blindness. *Lancet*, 1966;ii:1282-4.
55. Cloninger, CR: Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-6.
56. Nicolini H. Los nexos genéticos (linkage) de las entidades psiquiátricas. *Salud Mental*. 1989;12:47-51.
57. Hodgkinson S, Scherrington R, Gurling H y cols. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature* 1987;325:805-6.
58. Detera-Waldleigh SD, Berretini W, Goldin L, Boorman D, Anderson S, Gershon E. Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. *Nature* 1987;325:806-8.
59. Kelsoe J, Ginns e, Egeland J y cols. Reevaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 1989;342:238-43.
60. Baron M, Rusch N, Hamburge R y cols. Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987;326:389-92.
61. Berretini WH, Goldin L, Gelernter J, Gejman P, Gershon E, Detera-Waldleigh S. X-chromosome markers and manic depressive illness: rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:366-73.
62. Dasset A, McGillivray B, Jones B, Pantzar T. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1988, april 9: 799-801.
63. Scherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H y cols. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-7.
64. Kennedy J, Giuffra L, Moises H y cols. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern S wedish pedigree. *Nature* 1988;336:167-70.
65. Sibley D, Monsma F. Molecular biology of dopamine receptors. *TIPS Review USA*. 1992;13:61-9.
66. Nicolini H, Monteiro-Grazina M, Camarena B, Guerra C, Sidenberg D, Kennedy J. Evaluación de genes del sistema dopaminérgico en pacientes esquizofrénicos. *Rev Inv Clínica* 1993;45(4):1111-8.
67. Hallmayer J, Kennedy J, Wetterberg L, Sjögren B, Kidd K, Cavalli-Sforza L. Exclusion of linkage between the serotonin-2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:216-9.
68. Moises H, Gelernter J, Giuffra L y cols. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:643-7.
69. Guerra C, Nicolini H. Estudio del efecto del orden de nacimiento en esquizofrenia familiar y esporádica. *Salud Mental* 1992;15(3) 25-30.
70. Sarkar G, Kapelner S, Grandy D y cols. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. *Genomics* 1991;11:5-14.
71. Weiner F, Eskreis D, Compton K, Orrega H, Zern M. Haplotype analysis of type I collagen gene and its association with alcoholic cirrhosis in man. *Mol Asp Med* 1988;10(2):159-68.
72. Blum K, Noble E, Schendan P, Montgomery A y cols. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-60.
73. Noble E. Genetic studies in alcoholism: CNS functioning and molecular biology. *Psychiatric Ann* 1991;21(4):215-29.

Bases bioquímicas y tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo: experiencia del IMP en 70 pacientes

Benilde Orozco*
Juan Ramón de la Fuente**
Humberto Nicolini*

Summary

The proven efficacy of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD) has raised some interest in the biochemical basis of the illness, but it seems unlikely that a solitary disturbance in the serotonergic system can fully explain the pathophysiology of OCD. In the present study, we reviewed the pharmacological treatments, biological markers, and pharmacologic challenges and probable participation of the adrenergic and dopaminergic systems in OCD. We also present the experience of the Instituto Mexicano de Psiquiatría in Mexico City, in the pharmacological treatment of seventy patients with OCD. Additionally, we report six patients treated with haloperidol decanoate.

Resumen

La demostración de la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) ha incrementado el interés sobre las bases bioquímicas de la enfermedad, pero parece que la sola alteración en el sistema serotoninérgico no es suficiente para explicar la fisiopatología de la misma. En el presente trabajo se revisan los diferentes fármacos que se han utilizado en el tratamiento del trastorno, así como las investigaciones sobre marcadores biológicos, retos farmacológicos y la posibilidad de que los sistemas adrenérgico y dopaminérgico participen en la fisiopatología. Así mismo se presenta la experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría (I.M.P.) en el tratamiento farmacológico de setenta pacientes con TOC. De manera adicional reportamos el tratamiento de seis pacientes con decanoato de haloperidol.

I. Revisión de la literatura

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por la presencia de ideas, imágenes, impulsos o pensamientos no deseados que se experimentan como intrusivos, son reconocidos como absurdos y sin sentido, no se pueden evitar por un acto de voluntad y

aparecen de una manera repetitiva (obsesiones), las cuales frecuentemente se acompañan de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva, ritualista y estereotipada, que son percibidas como innecesarias (cuando menos inicialmente) y generalmente se realizan en respuesta a una obsesión (compulsiones) (3,14). El acto compulsivo puede considerarse desagradable, tedioso o molesto, pero la resistencia se acompaña de ansiedad creciente que se puede aliviar sólo mediante la ejecución del mismo (3). Es un padecimiento crónico de muy difícil tratamiento que se inicia generalmente antes de los 25 años de edad (61), aunque puede presentarse en la infancia (71), y causa un deterioro gradual de la funcionalidad del individuo (14,24,74).

Antes se pensaba que era un padecimiento poco frecuente, pero de acuerdo con los nuevos datos epidemiológicos, se presume que su prevalencia a lo largo de la vida es del 2 al 3%, y su incidencia anual en todas las edades es de 0.69; la proporción es similar en hombres y mujeres (66,108,109,118), aunque Weissman (124) señala un mayor incremento en la proporción femenina. Estos datos indican que el TOC es de 25 a 60 veces más frecuente que en estimaciones previas (40,71). Además, Greist (40) menciona que es tres veces más común que la esquizofrenia.

Las teorías etiológicas del TOC han cambiado fundamentalmente desde la década pasada. Considerando a lo largo del siglo como una manifestación de conflictos psicodinámicos (103), ahora se acepta que la etiología de la enfermedad se puede explicar como un modelo neurobiológico. La evidencia que sustenta este modelo proviene de la siguiente información:

La respuesta al tratamiento con medicación antidepresiva y la posibilidad de que estos fármacos modifiquen selectivamente la actividad neuronal serotoninérgica (7,13,21,87,119); los resultados de los retos farmacológicos con agonistas y antagonistas serotoninérgicos (7,10,19,47,48,68,102); las similitudes fenomenológicas y la asociación con otros trastornos psiquiátricos mayores, como la depresión (14,74), el

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Catz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco 14370, México D.F.

** Director de la Facultad de Medicina de la UNAM.
Pelición de sobretiros: Dr. Humberto Nicolini.

Síndrome Gilles de la Tourette (SGT) (22,88,96,97), los tics crónicos múltiples (TCM) (90) y otros trastornos (5,8,17,27,28,31,86,98,111,113,116) en los cuales hay evidencia de etiología biológica; los estudios genéticos que muestran un incremento en la ocurrencia familiar del TOC (97,104), así como del SGT y los TCM (88,92,97); también la evidencia sobre la asociación del TOC con daño al sistema nervioso central (SNC) (23,26,53,55), las pruebas neuropsicológicas (29) y los estudios cerebrales de imagen (11,16,30) alterados y, finalmente, la efectividad de la psicocirugía (42,84) y los estudios en modelos animales (105,106,114) han redefinido las hipótesis y generado nuevos paradigmas en la investigación (57,126).

La evidencia principal de las bases neuroquímicas del TOC ha sido formulada con base en la acción neuroquímica de los medicamentos efectivos para reducir la sintomatología del trastorno. A continuación se hablará sobre los principales fármacos utilizados en el TOC.

Inhibidores de la recaptura de serotonina

A través de los años se ha utilizado toda clase de psicofármacos en un intento para controlar los síntomas obsesivo compulsivos. Ahora está bien establecida la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento farmacológico del TOC, con un porcentaje de respuesta que varía desde el 40 hasta el 60 % (13, 24,35,36,59,63,67,119). Este grupo de fármacos incluye la clorimipramina (21,24,46,67,72,101,119,127), la fluoxetina (10,25,52,63), la fluvoxamina (35, 36,59,85) y la sertralina (20). Los dos últimos agentes todavía se están investigando en los Estados Unidos. De estos fármacos, la clorimipramina es la que más se ha estudiado. La fluoxetina es igual de eficaz y produce menos efectos secundarios (63,101).

La efectividad de estos medicamentos parece ser independiente de su actividad antidepresiva (21,52). La duración del tratamiento debe ser más largo que el de los episodios depresivos, y debe ser continuo durante un mínimo de 10 a 12 semanas, según mencionan Palo y cols. (95) y Kelly y Myers (67). Así mismo, se emplean dosis más altas y el porcentaje de recada al suspender la medicación es mucho mayor en el TOC que en la depresión (24,67,95). De 85 a 90 % de los pacientes recaen después de dos meses de haber interrumpido el tratamiento (24,33,46,67,95).

El mecanismo de acción de los ISRS aún no es muy claro. El efecto antidepresivo posiblemente se relacione con la capacidad del fármaco para incrementar la viabilidad sináptica de las monoaminas cerebrales por el bloqueo de su recaptura en la membrana presináptica (67,119). Sin embargo, este efecto se logra después de horas de haber administrado el fármaco, y la mejoría clínica se consigue después de semanas de tratamiento (119). Los estudios electrofisiológicos en animales tratados crónicamente con ISRS demuestran un incremento neto en los disparos postsinápticos neuronales como resultado de la disminución en la capacidad de los autorreceptores presinápticos terminales para inhibir la liberación de serotonina (67,72,

119). Esto no es necesariamente incongruente con la regulación hacia abajo de algunos subtipos de receptores que permiten incrementar la transmisión serotoninérgica.

La clorimipramina, análogo 3-cloro de la imipramina, ha demostrado su eficacia antiobsesiva desde hace más de 20 años. Es superior al placebo y a otros antidepresivos tales como la amitriptilina, la imipramina, la nortriptilina (33,62,126), la desimipramina (72), la zimelidina, la mianserina (46,75,126), y la clogilina (67,95). La clorimipramina disminuye la sintomatología obsesiva y la sintomatología ansiosa de un 35 a un 42 %, de acuerdo con la escala de severidad Yale-Brown para TOC (37,38,34,89), después de la sexta semana de tratamiento y progresivamente hasta la décima.

El mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Aparentemente la administración crónica de la clorimipramina altera la sensibilidad de los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos produciendo una regulación hacia abajo del receptor 5-HT₂ (67).

La desmetilclorimipramina, metabolito principal de la clorimipramina, es un inhibidor potente de la recaptura de norepinefrina (24,127). La demostración de una correlación positiva entre la mejoría de los síntomas obsesivos y los niveles séricos de clorimipramina levanta la duda sobre la importancia del neurotransmisor. Sin embargo, otros estudios correlacionan la mejoría con los niveles de clorimipramina, lo cual sustenta la hipótesis serotoninérgica (67).

De acuerdo con varios autores (24,33,46,62,67, 101), la dosis inicial recomendada de clorimipramina es de 25 mg/día, que se incrementa gradualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento hasta alcanzar un máximo de 250 a 300 mg/día, administrada en dosis divididas con los alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales. Una vez que se ha completado la dosis total se debe administrar en una sola toma para evitar los efectos de sedación (15,67). Este fármaco se ha investigado en estudios controlados y no controlados con resultados generalmente favorables. En dichos estudios, el fármaco mejoró significativamente los síntomas si se compara con el placebo y otros antidepresivos (62,95,120).

Los efectos secundarios son similares a los que producen otros antidepresivos cíclicos, y son farmacológicos y no tóxicos. Los efectos anticolinérgicos más comunes son boca seca y constipación; son menos frecuentes la sedación, la visión borrosa y la retención urinaria; los gastrointestinales son náusea y vómito, pero pueden presentarse alteraciones en el apetito o en el gusto, dolor epigástrico y diarrea; la principal alteración cardiovascular es la hipotensión ortostática; pueden desarrollarse: síncope, palpitaciones y taquicardia; así mismo, los síntomas del SNC incluyen temblor, mioclonos, ataxia, rigidez, mareo, sedación y cefalea (33,60,62,67,101). Se han reportado crisis convulsivas en 0.7 % de 3 000 pacientes (62). Además se han documentado casos de manía con la administración de clorimipramina y fluoxetina (67,121). La clorimipramina produce una alta incidencia de disfunciones sexuales, como disminución de la libido, problemas eyaculatorios y anorgasmia, así como au-

mento de peso, alteraciones en la lactancia y trastornos menstruales, agranulocitosis, pancitopenia y alucinaciones (33,62,63,67,101). A pesar de los efectos secundarios mencionados, Hoen-Saric y cols. (46) en un estudio realizado a 25 pacientes con TOC, estudiando los síntomas y las manifestaciones fisiológicas antes y después del tratamiento con clorimipramina, observaron que es mayor el beneficio del fármaco que los efectos adversos que puede llegar a producir.

Warneke (123) reportó dos casos de TOC refractarios al tratamiento, a los cuales les aplicó clorimipramina intravenosa (I.V.) con buenos resultados. Nicolini y cols. (91) reportaron 1 caso severo de TOC, observando también buenos resultados con este mismo tratamiento. Esta podría ser otra opción para estos casos pero a este respecto hacen falta más investigaciones.

Se han descrito algunos factores predictivos de respuesta al tratamiento con este fármaco. Alarcón y cols. (1) estudiaron a 45 pacientes con TOC tratados con clorimipramina durante 18.6 meses en promedio, los cuales fueron clasificados de acuerdo con la respuesta al tratamiento, en pobre, buena y excelente respuesta. Los grupos se definieron de acuerdo con los cambios observados en la escala de severidad Yale-Brown. La respuesta al tratamiento fue mala en los pacientes cuyo puntaje inicial de compulsiones en la escala de severidad Yale-Brown fue muy alta, así como en los que practicaban rituales de limpieza. Hollander y cols. (54) y Baker y cols. (6) comentan que se observa también una mala respuesta al tratamiento en aquellos sujetos que además tienen esquizofrenia o algún trastorno de la personalidad.

Diversos autores han observado que la respuesta a la fluoxetina, otro ISRS, es muy similar a la observada con la clorimipramina y la fluvoxamina (7,14,52,63,101). Un 60% de los pacientes con TOC responden al fármaco y es igual de efectivo cuando se administra a pacientes con TOC y depresión (62). Se ha observado que disminuyen los puntajes de las escalas de severidad hasta en un 37% (62). La dosis que debe utilizarse aún no ha sido estandarizada. En general se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día administrada por las mañanas, ya que si se toma por la noche tiende a producir insomnio (25). La fluoxetina tiene un tiempo de eliminación muy largo y su mejor efecto se alcanza con un tratamiento de 4 a 6 semanas. A pesar de la dificultad para determinar qué tanto y en qué tiempo debe incrementarse la dosis, la mayoría de los autores señalan que se pueden utilizar 60-80 mg/día (25,33), o bien alcanzar los 100 mg/día (62). De acuerdo con Greist (40) y con Hollander y cols. (52), el aumento súbito de la dosis se asocia con sintomatología depresiva en 6 y 4 de cada 10 pacientes, respectivamente. En este caso se recomienda usarla junto con clorimipramina.

A diferencia de la clorimipramina, la fluoxetina casi no produce efectos secundarios. Es posible que se presenten algunos efectos anticolinérgicos, disminución de la libido, anorgasmia e insomnio, según Pigott y cols. (101). Jenike y cols. (63) reportaron que el uso del medicamento por periodos prolongados causa pérdida de peso, disfunción sexual y pérdida de pelo.

Hoen y cols. (45) reportaron apatía, indiferencia, falta de atención y de perseverancia en un paciente que tomaba altas dosis de fluoxetina, así como cambios asociados con una disminución en el flujo sanguíneo cerebral de los lóbulos frontales. Estas manifestaciones desaparecieron 4 semanas después de haber eliminado el medicamento. Además se han reportado casos de manía inducidos por el fármaco (121).

La fluvoxamina y la sertralina han demostrado ser medicamentos útiles en el manejo del TOC. La fluvoxamina es un antidepresivo unicitólico e inhibidor de la recaptura de serotonina que cuando se utiliza en dosis de 100 a 300 mg/día es igual de eficaz que la clorimipramina y la fluoxetina, y superior al placebo y a la desimipramina (35) para disminuir la sintomatología obsesiva (33,36). Goodman y cols. (36) reportaron que produce menos activación e insomnio y más sedación en comparación con la fluoxetina. Jenike y cols. (59) estudiaron los efectos secundarios del fármaco, observando que se pueden presentar náusea, insomnio, fatiga y cefalea con más frecuencia.

Se ha encontrado que la sertralina es eficaz en el tratamiento del TOC, pero menos que la clorimipramina, la fluvoxamina (33) y la fluoxetina (62). Jenike y cols. (65) no encontraron diferencias entre la respuesta de 10 pacientes con TOC y 11 sujetos controles. Aún así, Chouinard y cols. (20) mencionan que es mucho más eficaz que el placebo cuando se administra a dosis entre 50 y 200 mg/día. Como se comentó antes, el fármaco aún se encuentra en proceso de investigación, por lo que hace falta conocer las experiencias de otros autores con esta sustancia, para demostrar realmente su eficacia como tratamiento farmacológico en el TOC.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento del TOC

En relación con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en el tratamiento del TOC no hay muchos estudios controlados, sin embargo se han utilizado desde 1959, obteniendo diversos resultados. Los fármacos que se han estudiado son la ipronazida, el sulfato de fenelzina (120), la tranilcipromida y la isocarboxácida (33,60,62). Se sugiere que estos medicamentos se pueden utilizar en los pacientes que no responden a los antidepresivos cíclicos, particularmente cuando se presentan ataques de pánico o ansiedad severa asociados con el trastorno, siendo su eficacia similar a la obtenida con clorimipramina (33, 62,120). Para administrarlos es necesario suspender los ISRS y/o la buspirona por lo menos cinco semanas antes de iniciar la terapia, dado que se ha documentado una reacción llamada eosinofilia maligna que puede producir la muerte (40,44,64).

En 1992, Vallejo y cols., (120) hicieron un estudio doble ciego con clorimipramina y fenelzina en 26 pacientes con TOC. Estos autores mencionan que algunos de los factores predictivos de una mala respuesta al tratamiento con MAO, son la ideación o el intento suicida, la presencia de familiares en primer grado con antecedentes de enfermedades psiquiátricas, y los factores de personalidad, como la obsesividad y el neuroticismo.

Por otro lado, algunos autores han sugerido que hay una asociación entre el trastorno bipolar y el TOC (64). El uso del litio como posible tratamiento es aún controversial. Ciertos estudios indican que no es más efectivo que el placebo (60,62), pero también se ha observado que aumenta el efecto antiobsesivo durante el tratamiento crónico con clorimipramina, imipramina, desimipramina, doxepina, fluoxetina y fluvoxamina (6,101), dado que puede incrementar la transmisión serotoninérgica de 15 a 30 % en los pacientes que no responden a los antidepresivos (40). Este autor sugiere la terapia con carbonato de litio a dosis de 300 a 600 mg/día en aquellos pacientes con TOC y depresión que no respondan al ISRS o a la terapia combinada con otros antidepresivos. Jenike y cols. (60) mencionan que cuando se incorpora a un tratamiento con fluoxetina debe administrarse con precaución dado que esta última eleva los niveles en plasma. McDougale y cols. (83), al estudiar la combinación de fluvoxamina y litio en 30 pacientes resistentes al tratamiento con fluvoxamina sola, no encontraron diferencias significativas en la respuesta a la combinación de dichos fármacos al compararla con la respuesta obtenida con fluvoxamina solamente.

Hay pocos reportes de estudios controlados con ansiolíticos en el tratamiento del TOC, con excepción de algunos que examinan la eficacia de la buspirona, ansiolítico atípico agonista parcial de receptores 5-HT₁, y del clonazepam, en tratamientos monoterápicos o en combinación con ISRS. Los resultados son aún controversiales. En general se ha observado buena respuesta en los pacientes con TOC y sintomatología ansiosa al añadir buspirona a la fluoxetina o a la clorimipramina (81,87,115), pero no al añadirla al manejo con fluvoxamina (81). Jenike y cols. (58) observaron una buena respuesta al añadir buspirona a 10 pacientes tratados con fluoxetina. Pato y cols. (94) reportaron una mejoría clínicamente similar en los pacientes tratados con clorimipramina o buspirona en un estudio doble ciego. Sin embargo, Grady y cols. (39) no encontraron diferencias significativas al añadir buspirona o placebo al tratamiento de 13 pacientes con TOC tratados con fluoxetina; lo mismo observaron Pigott y cols. (100) al administrar buspirona a 14 pacientes tratados con clorimipramina. Se recomienda usar la buspirona a dosis entre 15 y 60 mg/día, el clonazepam a dosis de 1 a 3 mg/día, y el alprazolam, a dosis de 0.5 a 2 mg/día, en combinación con algún ISRS en pacientes con TOC y ansiedad (14,33). Se encuentran en proceso de investigación otras sustancias de este tipo (40).

Los autores que no reconocen la utilidad de los ansiolíticos sugieren que los antidepresivos disminuyen la ansiedad acompañante. Se propone que el receptor 5-HT₁ no juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad sino que participa en la depresión y en la ansiedad (4,81).

Ahora bien, dado que se ha observado la coexistencia del TOC con esquizofrenia o con personalidad esquizotípica, algunos autores han utilizado neurolépticos para intentar controlar los síntomas obsesivos (27,82). Se han reportado pocos casos en los que la administración de neurolépticos mejore la sintomato-

logía obsesiva; la mayoría son casos atípicos que simulan clínicamente esquizofrenia (62,64). No se aconseja usarlos como tratamiento único, pero sí con ISRS. McDougale y cols. (82) reportaron que 9 de 17 pacientes con TOC respondieron al uso de haloperidol y fluvoxamina, observando una mejor respuesta en los pacientes con personalidad esquizotípica o TCM. Cassidy y Thaker (18) observaron una buena respuesta al tratamiento con la combinación de fluoxetina y clozapina, bloqueador 5-HT₂ y antagonista de receptores dopaminérgicos D₂ y D₄, adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos, sin embargo reportaron que la fluoxetina eleva los niveles séricos de la clozapina y potencia la aparición de acatisia y de síntomas extrapiramidales. Resulta interesante la aparición de síntomas obsesivo compulsivos en 5 de 47 pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina por Baker y cols. (6). Este efecto podría explicarse por la acción antagonista sobre los receptores 5HT₂ de la clozapina, o bien, por los efectos sobre los receptores dopaminérgicos de la misma. En un estudio reciente (80) se observó una mejoría significativa de los tics en 8 pacientes con TOC y TCM al agregar haloperidol al tratamiento con fluvoxamina, sin embargo la sintomatología obsesiva permaneció casi sin cambios. Los resultados sugieren que aquellos pacientes con TOC y TCM constituyen un subtipo clínico del TOC que requiere de ISRS y de neurolépticos para reducir efectivamente los síntomas.

El uso de los anticonvulsivantes en el tratamiento del TOC se ha estudiado poco a pesar de que se han descrito similitudes entre esta enfermedad y la epilepsia del lóbulo temporal (pensamiento involuntario) (60). Se han reportado casos de pacientes con TOC y epilepsia del lóbulo temporal que responden al tratamiento con carbamazepina o difenilhidantoina, pero parecería que los síntomas forman parte del complejo epiléptico (40). Sin embargo, se ha observado la presencia electroencefalográfica de un síndrome fronto-temporal derecho en muchos de los pacientes con TOC (29,90), por lo que teóricamente podría ser eficaz el uso de anticonvulsivantes en este tipo de pacientes. En el Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP) se han utilizado particularmente en aquellos pacientes con alteraciones electroencefalográficas, con muy variados resultados. En realidad poco se conoce de su eficacia.

Marcadores periféricos de la función serotoninérgica

Ahora bien, en un intento para aclarar la hipótesis serotoninérgica del TOC, se han utilizado algunos marcadores periféricos de la función serotoninérgica para estudiar el sistema.

La evaluación periférica de la función serotoninérgica puede proporcionar información sobre anomalías en el SNC. Las plaquetas muestran semejanzas con las neuronas serotoninérgicas presinápticas y constituyen una de las vías periféricas de investigación del sistema. Poseen actividad de captura de serotonina, posiblemente mediada por los sitios de unión a 3H-imipramina, similares a los presentes en el cerebro (15). Los sitios de unión a imipramina consisten en dos subpoblaciones, y aparentemente sólo una

de ellas se encuentra presente en el cerebro (122), motivo por el cual la actividad en ambos sitios no debe de ser exactamente igual.

Los estudios en este campo han sido muy heterogéneos. Black y cols. en 1990 (15), no encontraron diferencias significativas en los parámetros de los sitios de unión para imipramina en las plaquetas de 22 pacientes con TOC y 22 controles normales. Bastani y cols. (9) observaron una disminución significativa en los sitios de unión a imipramina en 20 pacientes con TOC, así como una disminución en la afinidad por la captura de serotonina plaquetaria. Vitello y cols. (122) no encontraron diferencias en la capacidad de unión a imipramina pero sí un incremento en la velocidad de la captura de serotonina plaquetaria en los pacientes con TOC, sugiriendo que existe una hiperactividad serotoninérgica en estos pacientes. En otro estudio, Weizman y cols. (125) estudiaron los sitios de unión para imipramina en pacientes con SGT, en pacientes con SGT y TOC y en controles sanos, observando una disminución en los sitios de unión para imipramina en los pacientes con SGT y TOC, proponiendo que el sistema serotoninérgico se encuentra involucrado en la fisiopatología del TOC en pacientes con SGT, pero no en el SGT *per se*. Otros autores han investigado el contenido de serotonina en sangre y plaquetas. Hanna y cols. (41) encontraron que los pacientes con TOC e historia familiar positiva de TOC tuvieron niveles significativamente mayores de serotonina en sangre, al compararlos con los pacientes sin historia familiar de TOC y con los controles normales, lo cual podría ser importante en los estudios de genética. Por otro lado, se ha observado un incremento en el contenido de serotonina, el cual decrece en forma paralela a la mejoría de la sintomatología obsesiva después del tratamiento con clorimipramina (46).

Ahora bien, se ha propuesto que las sulfotransferasas plaquetarias, enzimas que participan en el catabolismo de los compuestos fenólicos y de las catecolaminas, como la dopamina, tienen características cinéticas similares en el cerebro. Marazziti y cols. (77) encontraron una disminución en los sitios de unión para imipramina y un incremento en la actividad de las sulfotransferasas en 17 pacientes con TOC comparados contra un grupo control, lo cual es congruente con la hipótesis sobre la disminución de la actividad serotoninérgica y un aumento en la transmisión de dopamina en estos pacientes.

Se ha sugerido que la disfunción serotoninérgica en el TOC se encuentra en los receptores 5-HT₂, pero los resultados en esta área no han encontrado anomalías (93). A este respecto se ha señalado que los receptores plaquetarios son normales en los pacientes con TOC, o bien los receptores 5-HT₂, tanto cerebrales como plaquetarios, son normales en el trastorno.

Por otra parte, también se ha estudiado la función serotoninérgica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Dado que los niveles de serotonina en el LCR son demasiado bajos para permitir observar los parámetros útiles en los estudios clínicos, la investigación se ha centrado en los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), pero los resultados han sido incon-

gruentes (41). Se ha documentado un incremento en los niveles de 5-HIAA de pacientes con TOC (56), pero otros autores no han encontrado estas diferencias (9). Swedo y cols. (117) y Hoen-Sanc y cols. (46) han asociado una mejoría clínica en el tratamiento crónico con clorimipramina con un incremento en los niveles de 5-HIAA, que además podría relacionarse con otros sistemas de neurotransmisores.

Los marcadores periféricos de la función serotoninérgica no han ofrecido elementos para corroborar la hipótesis serotoninérgica del TOC. Como hemos visto, se ha encontrado evidencia contradictoria en cuanto a la capacidad de captura de serotonina por las plaquetas y los sitios de unión para imipramina, además de los niveles de 5-HIAA en el LCR de los pacientes con TOC (87). Es necesario desarrollar técnicas más sensibles y específicas de este tipo para comprender mejor cuál es la participación de la serotonina en la fisiopatología de la enfermedad.

Retos farmacológicos

La administración aguda de agonistas y antagonistas serotoninérgicos en pacientes con TOC ha sido utilizada en un intento para aclarar la naturaleza serotoninérgica del TOC así como los mecanismos mediante los cuales los ISRS ejercen sus efectos terapéuticos. Ahora describiremos algunos de los estudios realizados en este campo.

La m-clorofenilpiperazina (m-CPP), metabolito de la trazodona, es la sustancia que más se ha empleado en las investigaciones de la función serotoninérgica en el TOC. Cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y estimula o bloquea los receptores serotoninérgicos postsinápticos; se une con mayor afinidad a los receptores 5-HT_{1C}, pero también se une a los 5-HT_{1B}, 5-HT₂, a receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} y 5-HT₃. Además se une con una afinidad moderadamente alta a los receptores alfa 2 adrenérgicos y puede estimular la liberación de catecolaminas, aunque no parece causar liberación de la norepinefrina en los animales. Se une con mucha menor potencia a los receptores alfa 1 adrenérgicos, beta adrenérgicos, a los receptores dopaminérgicos, colinérgicos y muscarínicos. Posee actividad antagonista para los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ y puede actuar como liberadora de serotonina o inhibir su recaptura, y desplaza los sitios de unión para la paroxetina al transportador serotoninérgico (4,49,74, 99,126). Es inactiva en los receptores benzodiazepínicos (49).

La administración aguda del m-CPP en animales de laboratorio produce respuestas neuroendócrinas, conductuales y fisiológicas que han sido propuestas como modelo de la ansiedad humana (106). Estas incluyen incrementos de la temperatura corporal y elevación de la prolactina y cortisol séricos (2). A pesar de que no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual esta sustancia produce sus efectos, es claro que el sistema serotoninérgico participa en forma importante (86,114, 126). Se han documentado una disminución en la síntesis central de serotonina, en el consumo de alimentos, y en la locomoción, y un incremento en la prolactina, cortisol y corticotropina séricas e hipertermia;

todo ello es congruente con la actividad agonista de la serotonina (47,127). La respuesta de la prolactina al m-CPP en las ratas es bloqueada por el antagonista 5-HT1 y 5-HT2, metergolina, pero no por el antagonista 5-HT1C y 5-HT2, ritanserina, lo que sugiere la mediación de este efecto por los receptores 5-HT1 diferentes al subtipo C. Sin embargo, la administración de ritanserina atenúa la respuesta de la prolactina en los monos y en los seres humanos, datos que sugieren el rol del receptor 5-HT1C en los primates; además, la respuesta de la prolactina no es bloqueada por el antagonista 5-HT3, MDL 72, 222, lo que indica la ausencia de actividad en esta respuesta (7).

Los estudios en los seres humanos con esta sustancia han proporcionado resultados controversiales. Después de la administración oral (0.5 mg/Kg) se ha observado una marcada exacerbación de la sintomatología obsesiva, al compararla con sujetos sanos (51); sin embargo, Charney y cols. (19) observaron que después de la administración intravenosa (0.1 mg/kg) no se incrementó dicha sintomatología. Por otro lado, Pigott y cols. (99) estudiaron a 27 pacientes con TOC, no encontrando diferencias en cuanto a la vía de administración. La infusión intravenosa en sujetos sanos produce ansiedad en comparación con el placebo, mientras que la dosis oral no (49,102). Aparentemente este efecto se correlaciona únicamente con la ruta de administración. Ahora bien, en estudios recientes se concluyó que la exacerbación de la sintomatología tras la administración de m-CPP en un subgrupo de pacientes desaparece después de un tratamiento crónico efectivo con clorimipramina o fluoxetina (47,127). Esto es congruente con un incremento en la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos asociado con una regulación hacia abajo de los mismos (49,74,77, 87,126,127). Se ha reportado que la metergolina, antagonista de los receptores 5-HT1 y 5-HT2, intensifica los síntomas obsesivos en los pacientes que responden a la clorimipramina; sin embargo cuando se administran metergolina o triptófano, precursor de la serotonina, durante 4 o 5 días, producen una recaída parcial de los síntomas en aquellos pacientes que han sido tratados crónicamente con clorimipramina (13), apuntando hacia la hipersensibilidad de los receptores serotoninérgicos en el TOC (46,49,102,126). Las discrepancias en cuanto a la respuesta conductual a los diversos agonistas serotoninérgicos podrían reflejar diferencias en la afinidad de cada sustancia a los diferentes subtipos de receptores postsinápticos serotoninérgicos o a otras monoaminas (87).

Por otro lado, la m-CPP incrementó los niveles de prolactina sérica por su efecto agonista en los receptores 5-HT del hipotálamo. El efecto es bloqueado por los antagonistas 5-HT1 y 5-HT2, que tal vez son independientes de los mecanismos dopaminérgicos (32). Se ha observado una curva aplanada de la prolactina después de la administración de m-CPP (49,128), pero otros estudios no la han detectado (19). Esto podría reflejar un decremento en la función serotoninérgica postsináptica hipotalámica, particularmente de los receptores 5-HT1C, o bien un incremento en la actividad dopaminérgica de las neuronas tubuloinfundibulares, ya que la dopamina inhibe la secreción de prolactina a

nivel del lactotrofo (32) o la intervención de otros sistemas de neurotransmisores (49,77,93,102).

Ahora bien, el MK212 (6-cloro-2-(1-piperazinil)-pirazina) es un agonista serotoninérgico que posee una gran afinidad por los receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, y menor por los 5-HT2 (10). Se ha observado que la secreción de cortisol inducida por esta sustancia es bloqueada por la administración previa de antagonistas 5-HT2, aunque en estudios preclínicos estos últimos fallan en bloquear su acción, lo que sugiere la posibilidad de acción en otros receptores serotoninérgicos. Es notorio que en pacientes con TOC se produce una curva aplanada del cortisol, no así de la prolactina, siendo esto último controversial (10,93). Se ha propuesto que la subsensibilidad de los receptores serotoninérgicos reduce la respuesta al cortisol en estos pacientes, pero no hay evidencia de supersensibilidad conductual con la estimulación serotoninérgica (10).

La ipsapirona es una azapirona, agonista selectivo para receptores 5-HT1A, con propiedades agonistas presinápticas y postsinápticas parciales. Lesh y cols. (73) estudiaron sus efectos en 22 pacientes controles normales y 12 pacientes con TOC libres de medicamento. La sustancia produjo hipotermia y aumentó la secreción de cortisol y de corticotropina, pero no tuvo efectos sobre la sintomatología obsesiva. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta de ambos grupos. Esto podría indicar que no existe alteración en la sensibilidad de los receptores 5-HT1A en el TOC, pero dejan en duda la hipótesis de la hipersensibilidad del receptor postsináptico y de la acción de los ISRS por regulación hacia abajo de la actividad del receptor (73,93).

Por otro lado, cuando en la dieta se administra triptófano, que es un precursor de la serotonina, aumenta su síntesis a nivel cerebral y aparece un incremento de la prolactina sérica. Charney y cols. (19) demostraron una pequeña pero estadísticamente significativa elevación en la respuesta de la prolactina a una dosis de L-triptófano IV en 21 pacientes con TOC al compararla con 21 pacientes controles. Este efecto neuroendocrino parece que no sólo es mediado por el incremento en la transmisión serotoninérgica. El triptófano compete con la tirosina, precursor de la dopamina, para cruzar la barrera hematoencefálica. Se piensa que el triptófano podría aumentar indirectamente los niveles de prolactina disminuyendo la viabilidad de la dopamina, que actúa como inhibidor de la liberación de prolactina (126). Estos datos no sugieren un compromiso importante de la función presináptica serotoninérgica en el TOC (7,126).

Así mismo, se ha intentado usar el triptófano en el tratamiento del TOC. Rasmussen (107) reporta que disminuye la sintomatología al administrarlo conjuntamente con clorimipramina, pero se ha documentado una reacción tóxica similar a la que se presenta con la administración de IMAO después de utilizar clorimipramina, caracterizada por exacerbación de la sintomatología obsesiva, agitación, náusea, dolor abdominal, cefalea e insomnio grave. Además, recientemente Hertzman y cols. (44) demostraron un síndrome caracterizado por eosinofilia y mialgias posterior a su administración.

por ello esta opción de tratamiento es cuestionable y no se recomienda (33,62,64).

La fenfluramina, que es un agente anorexigénico derivado de la amfetamina que aumenta la liberación de serotonina y bloquea su recaptura, es otra sustancia que se ha utilizado en retos farmacológicos en el TOC. Posee, además, propiedades antagonistas de algunos receptores serotoninérgicos y produce efectos a largo plazo cuando se administra crónicamente (68). El isómero D posee afinidad para receptores 5-HT1 particularmente, mientras que el isómero L la tiene para receptores dopaminérgicos. Las mezclas racémicas se han utilizado para evaluar la respuesta neuroendocrina y conductual en pacientes con TOC (68,126). Hollander y cols. (50) y McBride y cols. (79) no encontraron diferencias en la respuesta de la prolactina y del cortisol al administrar 60 mg de fenfluramina vía oral a pacientes con TOC, en comparación con sujetos sanos. Otros autores han observado que la fenfluramina induce la liberación de prolactina pero ésta no se asocia con la severidad de la sintomatología obsesiva (76,126). Por otra parte, cuando la sustancia se administra crónicamente parece que disminuye el riesgo suicida, la concentración de 5-H1AA en el LCR, la recaptura de serotonina plaquetaria y los sitios de unión para imipramina, según un reporte de Hollander y cols. (50). En este trabajo se estudió en 7 pacientes la terapia combinada con ISRS y fenfluramina, encontrando que 6 de los 7 experimentaron mejoría, lo que parece ser equivalente a una dosis alta de fluoxetina. Ahora bien, a pesar de que varios modelos han postulado que la fisiopatología del TOC se debe a la disfunción de varios circuitos neuronales, los estudios con fenfluramina no evalúan la transmisión entre estas estructuras.

Como ya ha sido señalado, la hipótesis de que el sistema serotoninérgico participa en la fisiopatología del TOC, se debe principalmente a la buena respuesta a los ISRS en un gran número de pacientes. Esta hipótesis se sustenta en estudios recientes que comparan la respuesta de los ISRS con los inhibidores no selectivos de la recaptura de serotonina y con los inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina. Además, los pacientes que responden a los ISRS recaen cuando se suspende la medicación y mejoran nuevamente cuando se reinstituye el fármaco. Por otro lado, parece ser que los síntomas obsesivos también aumentan cuando se administra metergolina, que es un antagonista serotoninérgico, a aquellos pacientes que mejoraron con clorimipramina, mientras que cuando se les da metergolina sola, ésta no causa ningún efecto. La administración de la m-CPP, un agonista serotoninérgico, en pacientes con TOC no tratados, exacerba la sintomatología obsesiva, y después de 4 meses de terapia con clorimipramina, la m-CPP falla en producir dichos efectos, lo que sugiere una alteración en algún subsistema serotoninérgico, posiblemente por la regulación hacia abajo de algunos receptores. Todos estos datos demuestran claramente que hay una alteración en el sistema serotoninérgico de los pacientes con TOC.

La respuesta neuroendocrina a los agonistas serotoninérgicos es, en general, congruente con la ten-

dencia hacia la hiposensibilidad en la enfermedad. Los resultados conductuales, más heterogéneos, indican una hipersensibilidad a los agonistas serotoninérgicos, lo que nos podría hablar de que varios receptores participan en la expresión clínica del trastorno.

Sin embargo, los resultados de algunas pruebas y retos farmacológicos no han sido congruentes en identificar un defecto particular en el TOC. Las alteraciones señaladas en algunos estudios podrían representar respuestas adaptativas y compensatorias a otras anomalías en diferentes sistemas de neurotransmisores. Es necesario desarrollar pruebas más selectivas en la investigación del sistema serotoninérgico.

A continuación se revisarán brevemente otros sistemas de neurotransmisores que pudieran participar también en la fisiopatología del TOC.

Sistema adrenérgico en el TOC

Para evaluar la función noradrenergica en el TOC se han utilizado particularmente dos sustancias, ambas agonistas adrenérgicos, de las cuales se hablará a continuación.

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2. En un reporte inicial se demostró una respuesta aplanada de la hormona del crecimiento (HC) a la clonidina en 9 pacientes con TOC, y Hollander y cols. (48) reportaron una disminución de los síntomas obsesivos durante el tratamiento en comparación con el placebo. Aunque este efecto puede ser independiente de las propiedades sedativas de la clonidina, dicho efecto podría complicar la evaluación conductual de los pacientes. La clonidina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del SGT (22,69), aunque su efecto sólo ha sido transitorio. Leckman y cols. (70) estudiaron los efectos de la supresión abrupta de clonidina en 7 pacientes con SGT; 5 de ellos mostraron un empeoramiento de los síntomas. Debido a estos resultados, se piensa que también el sistema adrenérgico participa en la fisiopatología del TOC; si bien se considera al SGT como parte del espectro de la enfermedad (48). Se ha recomendado su uso a dosis desde 0.1 hasta 0.6 mg/día. Como efectos secundarios se puede presentar sedación excesiva e inestabilidad (62).

La yohimbina incrementa la norepinefrina en la hendidura sináptica, antagonizando al autorreceptor inhibitorio presináptico alfa-2 adrenérgico. Reduce la actividad de la adenilciclasa tan efectivamente como la serotonina. La yohimbina produjo un incremento en la respuesta del cortisol en 12 pacientes con TOC no tratados, al compararlo con el de 12 sujetos sanos (110). Los autores proponen que esta respuesta puede atribuirse a la subsensibilidad de los receptores postsinápticos alfa-2 adrenérgicos, sin embargo no hay evidencia suficiente que indique alguna alteración en este tipo de receptores.

Benkelfat y cols. (12) midieron las catecolaminas plasmáticas en 13 pacientes con este trastorno y en 29 sujetos sanos, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados de las pruebas con sustancias noradrenergicas no han otorgado información suficiente para evaluar la función en el TOC; además, los anti-

depresivos inhibidores de la captura de norepinefrina tampoco han sido eficaces para aliviar la sintomatología obsesiva. Sin embargo dado que en un reporte se demostró que la clonidina mejoró transitoriamente los síntomas obsesivos, podría ser interesante su futura investigación dado que es probable que los receptores noradrenérgicos participen en la fisiopatología del TOC.

Sistema dopaminérgico en el TOC

Algunos datos clínicos y etológicos han implicado a la dopamina como mediador de algunas conductas repetitivas. Altas dosis de agentes dopaminérgicos, como las anfetaminas, la bromocriptina, la apomorfina y la L-Dopa inducen conductas estereotipadas en animales (32,114). Otras evidencias respecto al papel que desempeña la dopamina en la fisiopatología del TOC se derivan de la frecuencia con que se ha reportado asociación con otras enfermedades en las que se encuentran involucrados los ganglios basales y las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmentaria, como el parkinsonismo postencefalitis, entre otras (7,16,55,74). En el SGT, que muchas veces se acompaña de la sintomatología del TOC, el haloperidol y los antagonistas dopaminérgicos son efectivos para reducir los tics (69,97), sin embargo la mayoría de los autores concuerdan en que son inefectivos en el TOC cuando se administran solos (82). La sustancia negra, el núcleo estriado, el núcleo *accumbens* y el área ventral tegmentaria contienen dopamina pero reciben proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del ratón medio. Se cree que en algunas regiones cerebrales las neuronas serotoninérgicas mantienen una influencia inhibitoria sobre la función dopaminérgica (7).

Dado que se ha reportado una asociación de hasta el 90 % entre el TOC y el SGT, padecimiento en el cual, aunque su etiología todavía es desconocida, se ha involucrado a las áreas dopaminérgicas, se considera que la enfermedad es parte del mismo espectro. La expresión de la enfermedad podría implicar a ambos sistemas de neurotransmisores.

II. Experiencia del IMP en el tratamiento farmacológico del TOC

Hasta ahora, desde septiembre de 1990 hasta junio de 1994, se ha reunido en el IMP a 70 pacientes con diagnóstico de TOC, de acuerdo con los diagnósticos del DSM-III-R, sin excluir a aquellos con SGT o TCM, ya sea de consulta externa o de hospitalización, con un rango de edad de 16 a 65 años, y una edad promedio de 36 años; una proporción hombre mujer de 30/40, y un rango de 1 a 25 años de educación. Los pacientes con TOC y los familiares disponibles de primer grado fueron entrevistados personalmente. La información se complementó por medio de entrevistas telefónicas, información de otros parientes que se consideraron confiables y los expedientes médicos.

La evaluación clínica adicional consistió en la aplicación de la Escala Yale-Brown para el TOC, en su versión en español (89), y en una lista de verificación

de síntomas de personalidad obsesivo-compulsiva (basada en la versión autoaplicable del SCID-P) (43). Todos los evaluadores clínicos eran psiquiatras y habían recibido un curso de entrenamiento para aplicar los instrumentos.

Las evaluaciones neuropsicológicas, que hasta el momento se han realizado en 50 de los 70 pacientes, fueron llevadas a cabo por el Departamento de Psicología del IMP, por medio de interconsulta con los médicos tratantes.

Además, se elaboró la historia familiar de 62 de los 70 pacientes; con la ayuda del paciente o probando y del familiar considerado como "el mejor informante". Esta información se obtuvo graficando el árbol genealógico y utilizando los símbolos convencionales.

A 42 pacientes se les hizo un electroencefalograma (EEG) y a 11 tomografía axial computarizada de cráneo (TAC).

De los 70 pacientes estudiados, en 65 de ellos (39 mujeres y 26 hombres) se encontró por lo menos otro diagnóstico clínico. La comorbilidad encontrada se reporta en el cuadro 1. Dentro de la misma se define como "daño neurológico" a cualquier evidencia de alteración reportada como tal, ya sea en las pruebas neuropsicológicas, en el TAC o en el EEG.

Vale la pena comentar que de las 40 mujeres, 20 de ellas presentaron, además del diagnóstico de TOC, depresión mayor, lo cual es estadísticamente significativo. Se ha reportado esta asociación hasta en un 85 % de los pacientes con TOC (14,74).

Por otro lado, en el IMP se trató a los pacientes de la manera siguiente:

Los medicamentos prescritos en orden de frecuencia, junto con las combinaciones empleadas primordialmente, aparecen en los cuadros 2 y 3. Vale la pena mencionar que dos pacientes no recibieron tratamiento farmacológico, por estar embarazadas cuando acudieron al Instituto.

Es importante mencionar que tuvimos una alta frecuencia de deserción. Se ha reportado que hasta el 50 % de los pacientes con TOC abandonan el tratamiento farmacológico (78). De los 70 pacientes, 41 abandonaron el tratamiento, y no regresaron a la consulta, con excepción de dos de ellos, que fueron dados de alta por haber mejorado.

CUADRO 1
Comorbilidad en el grupo de pacientes con TOC

Padecimiento	Hombres	Mujeres (n y %)	Total
Depresión	5 (7 %)	20 (28 %)*	25 (36 %)
Daño neurológico	8 (11 %)	8 (11 %)	16 (23 %)
Ansiedad	4 (6 %)	3 (4 %)	7 (10 %)
TOCP	3 (4 %)	2 (3 %)	5 (7 %)
Rasgos esquiz.	3 (4 %)	2 (3 %)	5 (7 %)
Tics	2 (3 %)	2 (3 %)	4 (6 %)
Intento suicida	1 (1 %)	1 (1 %)	2 (3 %)
Dismorfofobia	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Total	26 (37 %)	39 (56 %)	65 (93 %)

Tanto la n como el % se refieren a los 70 pacientes, motivo por el cual el total no es del 100 % *p < 0.05 prueba χ^2

CUADRO 2
Fármacos utilizados en pacientes con TOC

Fármaco	Pacientes n y (%)
Clonmipramina	54 (79 %)
Benzodiazepinas	51 (75 %)
Fluoxetina	34 (50 %)
Neurolepticos	21 (31 %)
Anticonvulsivantes	12 (18 %)
Antidepresivos	10 (15 %)
Litio	2 (3 %)

Tanto la n como el % se refieren a los 70 pacientes. Algunos de ellos caben en diferentes categorías, motivo por el cual la suma no es del 100 %.

Como se puede observar, utilizamos los ISRS como el fármaco de elección para el TOC, particularmente la clonmipramina y la fluoxetina en diversas combinaciones farmacológicas. En la gran mayoría de los pacientes se intentó emplear en un principio la menor cantidad posible de medicamentos, no obstante, dada la comorbilidad con otro trastorno, o la mala respuesta al tratamiento inicial, recurrimos a dichas combinaciones.

A la mayor parte de los pacientes que recibieron clonmipramina, se le administraron dosis de hasta 300 mg/día durante un mínimo de 10 semanas. Pocos fueron los que se mantuvieron con dosis menores, lo cual se debió a la presentación de efectos secundarios del medicamento, siendo los más frecuentes boca seca, constipación, aumento de peso e hipotensión ortostática. La fluoxetina, aún en dosis de 80 mg/día, casi no produjo efectos adversos de importancia, con excepción de 1 paciente que presentó fofobia y visión borrosa, efectos que desaparecieron después de 2 semanas de tratamiento. En relación con el uso de estos medicamentos, fue notoria la disminución de los síntomas depresivos anterior a la disminución de los síntomas obsesivos. Por otro lado, se utilizó la combinación de dichos medicamentos, obteniendo, en general, muy buenos resultados; no obstante, llamó la atención que al agregar clonmipramina a dos pacientes que tomaban fluoxetina y alguna benzodiazepina,

CUADRO 3
Combinaciones farmacológicas más frecuentemente utilizadas

Fármaco	%
CIP + BDZ	19
FI + BDZ	9
CIP + FI + BDZ	7
CIP + BDZ + NL	7
CIP + FI + BDZ + NL	7
CIP + FI + BDZ + NL + AC	4
CIP + FI	3
CIP + AC	3
CIP + FI + AD	3
CIP + FI + BDZ + AD	3
CIP + BDZ + AD	3
CIP	6
FI	3

CIP = Clonmipramina, BDZ = Benzodiazepinas, FI = Fluoxetina, NL = Neuroleptico, AC = Anticonvulsivante, AD = Antidepresivo tricíclico. El % se refiere a los 70 pacientes. Algunos de ellos caben en diferentes categorías, motivo por el cual la suma no es del 100 %.

aumentaron notablemente la intensidad y la frecuencia de las ideas obsesivas.

Por otro lado, 10 de los 30 pacientes que mejoraron con los ISRS, abandonaron el tratamiento, recayendo en un lapso promedio de dos meses. Ocho de estos pacientes mejoraron nuevamente cuando se les reinstuyó el fármaco, pero casi nunca como en la primera ocasión en la que lo tomaron.

Con respecto al alto porcentaje de uso de benzodiazepinas, éstas se emplearon como coadyuvante de los síntomas depresivos o ansiosos, así como para disminuir la intensidad de los síntomas obsesivos, obteniendo muy variados resultados que, en términos generales, han sido benéficos en el tratamiento. Las benzodiazepinas más utilizadas fueron el clonacepam, en dosis de hasta 3 mg/día, y el bromacepam en dosis de 4.5 mg/día. Casi no se presentaron efectos secundarios con estos medicamentos, aunque 10 pacientes de los 51, se quejaron de somnolencia diurna.

Los neurolepticos, particularmente el decanoato de haloperidol, a dosis de 50 mg I.M./sem, se utilizó en los pacientes resistentes al tratamiento con 2 ISRS solos y su combinación en dosis terapéuticas. Los puntajes promedio de severidad de la Escala Yale-Brown para estos pacientes fue de 13 para las obsesiones, 16 para las compulsiones y 30 en el total. En 5 de los 6 pacientes se observó una notable mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento, lo cual fue confirmado por las notas sobre la evolución y el seguimiento de los médicos tratantes. Desafortunadamente no hicimos evaluaciones posteriores para cuantificar la respuesta clínica. Los efectos secundarios más notables fueron somnolencia, cansancio e inactividad extrema. Un paciente presentó efectos extrapiramidales de importancia, por lo que tuvo que suspenderse el fármaco.

Se utilizaron anticonvulsivantes en aquellos pacientes en los que se encontraron alteraciones electroencefalográficas o bien que presentaron impulsividad o agresividad importantes en algún momento de su tratamiento. La mejoría fue notoria particularmente en la reducción de los síntomas de agresividad o de impulsividad, pero en los síntomas obsesivos no se presentaron cambios importantes.

La combinación de ISRS con antidepresivos tricíclicos se utilizó en los pacientes con TOC y depresión mayor recurrente, resistente a los ISRS. Los síntomas depresivos disminuyeron notablemente, y en ocasiones hubo mejoría de los síntomas obsesivos. Así mismo, el litio se utilizó en dos pacientes con depresión mayor recurrente y resistente. Desafortunadamente, ninguno de los dos pacientes regresó a la consulta.

III Conclusiones

La eficacia de los ISRS en el tratamiento del TOC proporciona la más firme evidencia de que el sistema serotoninérgico se encuentra involucrado en la fisiopatología del TOC. Algunos resultados obtenidos en los retos farmacológicos apoyan la hipótesis, pero la naturaleza precisa del trastorno aún no se ha determinado, por lo que las evidencias a este respecto

deben de ser tomadas con cautela. Es muy probable que el mecanismo mediante el cual actúan los ISRS en los pacientes con TOC, interfiera directa o indirectamente en algún otro sistema de neurotransmisores. Ya se ha revisado la posibilidad de que la función de la dopamina pueda participar en la enfermedad, considerando que el SGT y los TCM podrían representar subtipos del trastorno en los que participan ambos sistemas. En cualquier caso, aún no está claro cuál es la principal anomalía, ya sea de la dopamina, de la serotonina o de un tercer sistema de neurotransmisores que afecte el equilibrio relativo entre la función de los dos primeros sistemas (7,32). La investigación sobre el papel que desempeña el sistema serotoninérgico y otros sistemas de neurotransmisores en el TOC requiere de pruebas más selectivas. Así mismo, los retos farmacológicos quizá requieran de una mejor selección de variables. Junto con el desarrollo de más y mejores pruebas que evidencien de una manera más clara el papel que desempeñan los neurotransmisores en la fisiopatología del TOC, es importante también el perfeccionamiento de técnicas genéticas y de biología molecular, así como de estudios de imagen, que nos ayuden a dilucidar con más certidumbre la naturaleza del trastorno.

En relación con el tratamiento farmacológico del TOC, la experiencia en el IMP no es muy distinta a la reportada. En primer lugar, se corrobora la alta deserción de pacientes que reciben este tratamiento farmacológico. Se utilizaron los ISRS (clorimipramina y fluoxetina) como primer abordaje terapéutico (33,60,62), excepto en 2 pacientes, en quienes se tuvo que hacer un diagnóstico diferencial con esquizofrenia, y dos más que no recibieron tratamiento farmacológico por encontrarse embarazadas cuando se hizo el diagnóstico. Después de este primer ensayo casi el 60 % de los pacientes abandonaron el tratamiento, de lo cual se infiere que la respuesta a los ISRS se logró en menos del 40 % de éstos (95). En los casos en que fallaron estos fármacos, una vez confirmado el diag-

nóstico y verificadas las dosis se usaron otros fármacos. La primera maniobra terapéutica en los pacientes resistentes incluyó el cambio del ISRS por otro del mismo tipo, o bien, su incorporación al manejo previamente establecido. Cuando el paciente además se encontraba deprimido y no experimentaba mejoría con los ISRS, se optaba por el tratamiento combinado con antidepresivos tricíclicos o con carbonato de litio. Si el paciente se encontraba además ansioso, se añadían benzodiazepinas al tratamiento. Además se emplearon anticonvulsivantes en aquellos que presentaron alteraciones electroencefalográficas, impulsividad o agresividad. En relación con el uso de neurolépticos, se han reportado casos de pacientes con TOC y SGT o TCM, en los que la administración de los mismos, junto con algún ISRS, ha mejorado notablemente los tics (80), pero no la sintomatología obsesiva. Hasta ahora, la administración de decanoato de haloperidol en nuestros pacientes, ha disminuido de una manera importante la sintomatología obsesiva después de 4 semanas de tratamiento. Esta respuesta inicial debe tomarse en cuenta en futuras investigaciones de pacientes con TOC, resistentes al tratamiento convencional. Con algunas excepciones, la respuesta al tratamiento combinado no ha sido generalmente favorable para mejorar la sintomatología obsesiva, no obstante ha ayudado principalmente a aliviar la sintomatología comórbida, ansiosa o depresiva de muchos de los pacientes, situación similar a la reportada en la literatura (33,60,62). Esto nos habla de las dificultades con que nos encontramos en el tratamiento farmacológico del TOC. Los resultados de nuestra experiencia corresponden, en general, a lo que se menciona a lo largo del presente trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Héctor Ortega por su valiosa colaboración al apoyarnos con información para realizar este trabajo.

REFERENCIAS

1. ALARCON R, WESLEY J, SPITTER D: A predictive study of obsessive-compulsive disorder: response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacology*, 13(3):210-213, 1993.
2. ALOI J, INSEL T, MUELLER E y cols: Neuroendocrine and behavioral effects of m-chlorophenylpiperazine administration in rhesus monkeys. *Life Sci*, 43:1324-1337, 1984.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Tercera edición revisada. DSM-III-R. American Psychiatric Association, Washington, D C., 1987.
4. APUD J: The 5-HT₃ receptor in mammalian brain: a new target for the development of psychotropic drugs? *Neuropsychopharmacology*, 8(2):117-130, 1993.
5. AUSTIN L, LYDIARD R, FOSSEY M y cols: Panic and phobic disorders in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(11):456-458, 1990.
6. BAKER R, CHENGAPPA R, BAID J y cols: Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psy*, 53(12) 439-442, 1992.
7. BARR L, GOODMAN W, PRICE L y cols: The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J Clin Psy*, 53(Suppl 4):17-28, 1992.
8. BARSKY J: Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):791-801, 1992.
9. BASTANI B, ARORA R, MEITZER H: Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psy*, 30:131-139, 1991.
10. BASTANI B, NASH J, MELTZER H: Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 47(9) 833-839, 1990.
11. BAXTER L, PHELPS M, MAZZIOTTA J y cols: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 44:211-218, 1987.
12. BENKELFAT Ch, MEFFORD I, NORDAHL y cols: Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive compulsive disorder. *Psy Res*, 37 321-331, 1991.
13. BENKELFAT Ch, MURPHY D, ZOHAR J y cols: Clomipramine in obsessive-compulsive disorder further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psy*, 46 23-28, 1989.

- 14 BLACK J. Obsessive-compulsive disorder: A clinical update. *Mayo Clin Proc* 67:268-275, 1992.
- 15 BLACK W, KELLY M, MYERS C y cols. Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psy*, 27:319-327, 1990.
- 16 CALABRESE G, COLOMBO C, BONFANTI A y cols. Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity. *Psy Res Neuroimaging* 50:89-91, 1993.
- 17 CARRASCO J, HOLLANDER E, SCHNEIER F y cols. Treatment outcome of obsessive compulsive disorder with comorbid social phobia. *J Clin Psy*, 53(11):387-391, 1992.
- 18 CASSADY S, THAKER G. Addition of fluoxetine to clonidine. *Am J Psy*, 149(9):1274, 1992.
- 19 CHARNEY D, GOODMAN W, PRICE L y cols. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder: a comparison of the effects of tryptophan and m-CPP in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psy*, 45:177-185, 1988.
- 20 CHOUINARD G. Sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorders: two double-blind, placebo controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 7(Suppl 2):37-41, 1992.
- 21 CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. Clomipramine hydrochloride in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 48(8):730-738, 1991.
- 22 COHEN D, DELTOR J, YOUNG J y cols. Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette Syndrome. *Arch Gen Psy*, 37:1350-1357, 1980.
- 23 CUMMINGS J, FRANKEL J. Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psy*, 20:1117-1126, 1985.
- 24 DEVEAUGH-GEISS J, LANDAU P, KATZ R. Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. *Psy Ann*, 19(2):97-101, 1989.
- 25 DOMINGUEZ R. Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, (Suppl 53):56-59, 1992.
- 26 DRUMMOND L. Delayed emergence of obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Br J Psy*, 153:839-842, 1988.
- 27 EISEN J, RASMUSSEN S. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psy*, 54(10):373-379, 1993.
- 28 FALLON B, JAVITCH J, HOLLANDER E y cols. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy* 52(11):457-460, 1991.
- 29 GALINDO G, WOLFF M, PAEZ F y cols. Evaluación neuropsicológica de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo: evidencia de alteraciones en el sistema nervioso central. *Salud Mental* 16(4):8-13, 1994.
- 30 GARBER H, ANANTH J, CHIU L y cols. Nuclear Magnetic Resonance study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 146(8):1001-1006, 1989.
- 31 GOFF D, OLIN J, JENIKE M y cols. Dissociative symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*, 180:332-337, 1992.
- 32 GOODMAN W, McDOUGIE C, LAWRENCE P y cols. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dexamphetamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psy*, 51(Suppl 8):36-42, 1990.
- 33 GOODMAN W, McDOUGIE C, LAWRENCE P. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 53(Suppl 4):29-37, 1992.
- 34 GOODMAN W, PRICE L. Assessment of severity and change in obsessive compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):861-869, 1992.
- 35 GOODMAN W, PRICE L, DELGADO P y cols. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psy*, 47(6):577-585, 1990.
- 36 GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 146:1001-1005, 1989.
- 37 GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols. The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psy*, 46:1006-1011, 1989.
- 38 GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols. The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psy*, 46:1012-1016, 1989.
- 39 GRADY T, PIGOTT T, L'HEUREUX F y cols. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 150(5):819-821, 1993.
- 40 GREIST J. Treating the anxiety: therapeutic options in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(Suppl 11):29-34, 1990.
- 41 HANNA G, YUWILER A, CANTWELL P. Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 29:738-744, 1991.
- 42 HAY P, SACHDEV P, CUMMING S y cols. Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psy Scand*, 87:187-207, 1993.
- 43 HERNANDEZ E, NICOLINI H. Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad. Memorias X Reunion de Alumnos de Maestria y Doctorado en Ciencias de la Salud. UNAM, 1992.
- 44 HERTZMAN P, BLEVINS W, MAYOR J y cols. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Eng J Med*, 322:869-873, 1990.
- 45 HOEN-SARIC R, HARRIS G, PEARSON G y cols. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. *J Clin Psy*, 52(3):131-133, 1991.
- 46 HOEN-SARIC R, McLEOD D, ZIMMERLI W y cols. Symptoms and physiologic manifestations in obsessive compulsive patients before and after treatment with clomipramine. *J Clin Psy*, 54(7):272-276, 1993.
- 47 HOLLANDER E, De CARIA C, GULLY R y cols. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to metacholophenylpiperazine in obsessive compulsive disorder. *Psy Res*, 36:1-17, 1991.
- 48 HOLLANDER E, De CARIA C, NITESCU A y cols. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psy Res*, 37:161-177, 1991.
- 49 HOLLANDER E, De CARIA NITESCU A y cols. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to oral m-Chlophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psy* 49:21-28, 1992.
- 50 HOLLANDER E, De CARIA C, SCHNEIER F y cols. Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psy*, 51:119-123, 1990.
- 51 HOLLANDER E, FAY M, COHEN B y cols. Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psy*, 145:1015-1017, 1988.
- 52 HOLLANDER E, MULLEN A, De CARIA C y cols. Obsessive-compulsive disorder, depression and fluoxetine. *J Clin Psy*, 52(10):418-422, 1991.
- 53 HOLLANDER E, SCHIFFMAN E, COHEN B y cols. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 37:161-177, 1990.
- 54 HOLLANDER E, STEIN D, De CARIA C y cols. A pilot study of biological predictors of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 33:747-749, 1993.
- 55 INSEL T, DONNELLY E, LALAKEA M y cols. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 18(7):741-751, 1983.
- 56 INSEL T, MUELLER E, ALTERMAN I y cols. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psy*, 20:1174-1188, 1985.
- 57 INSEL T, WINSLOW J. Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):813-824, 1992.
- 58 JENIKE M, BAER L, BUTTOLPH L. Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 52(1):13-14, 1991.
- 59 JENIKE M, HYMAN S, BAER L y cols. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psy*, 147(9):1209-1215, 1990.

60. JENIKE M: Approaches to the patient with treatment-refractory obsessive compulsive disorder *J Clin Psy*, 51(2 Suppl): 15-21, 1990.
61. JENIKE M: Obsessive-compulsive disorder and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med*, 321(8) 539-542, 1989.
62. JENIKE M: Pharmacologic treatment of obsessive compulsive disorders. *Psy Clin NA*, 53(Suppl 4):29-37, 1992.
63. JENIKE M, BAER L, GREIST J: Clomipramine vs fluoxetine in obsessive compulsive disorder: A retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol*, 10(2):122-124, 1990.
64. JENIKE M, BAER L, MINICHIELLO W: Somatic treatments for obsessive-compulsive disorders. *Comprehensive Psy*, 28(3):250-263, 1987.
65. JENIKE M, BAER L, SUMMERGRAD P y cols: Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. *Am J Psy*, 147(7):278-281, 1990.
66. KARNO M, GOLDING L, SORENSON S y cols: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psy*, 45:1094-1097, 1988.
67. KELLY M, MYERS C: Clomipramine, a tricyclic antidepressant effective in obsessive compulsive disorder *Ann Pharmacotherapy*, 24:739-744, 1990.
68. KLEVEN M, SEIDEN L: D-L-and DL-Fenfluramine cause long-lasting depletions of serotonin in rat brain. *Brain Res*, 505:351-353, 1989.
69. LECKMAN J, HARDIN M, RIDDLE M y cols: Clonidine treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psy*, 48:324-328, 1991.
70. LEKMAN J, ORT S, CARUSO K: Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. *Arch Gen Psy*, 43:1168-1176, 1986.
71. LEONARD H, RAPOPORT J: Pharmacotherapy of childhood obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 12(4):963-970, 1989.
72. LEONARD H, SWEDO S, RAPOPORT J y cols: Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psy*, 46:1088-1092, 1989.
73. LESCH K, HOH A, DISSEIKAMP-TIETZE J y cols: 5-Hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and controls. *Arch Gen Psy*, 48:540-547, 1991.
74. LIEBERMAN J: Evidence for a biological hypothesis of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 11:14-21, 1984.
75. LUCEY J, BARRY M, WEBB T y cols: The desipramine-induced growth hormone response and the dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psy Scand*, 86:367-370, 1992.
76. LUCEY J, BUTCHER G, CLARE A y cols: The anterior pituitary response normally to prolirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psy Scand*, 87:384-389, 1993.
77. MARAZZATI D, HOLLANDER E, LENS P y cols: Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psy Res*, 42:41-51, 1992.
78. MARKS I: *Neurosis, Cure and Care Capitulo 4*, Am Psy Press I, Washington D.C., 1988.
79. McBRIDE A, DeMEO M, SWEENEY J y cols: Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist di-Fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 31(1):19-34, 1992.
80. McDOUGLE C, GOODMAN W, LECKMAN J y cols: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psy*, 51(4):302-308, 1994.
81. McDOUGLE C, GOODMAN W, LECKMAN J y cols: Limited therapeutic effect of addition of buspirone in Fluvoxamine-Refractory Obsessive Compulsive Disorder. *Am J Psy*, 150(4) 647-649, 1993.
82. McDOUGLE C, GOODMAN W, PRICE L y cols: Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 147(5) 652-654, 1990.
83. McDOUGLE C, PRICE L, GOODMAN W y cols: A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*, 11(3) 175-184, 1991.
84. MINDUS P, JENIKE M: Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):921-938, 1992.
85. MONTGOMERY S, MANCEAUX A: Fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 7(Suppl 1):5-9, 1992.
86. MURPHY D, PIGOTT T: A comparative examination of a role for serotonin in obsessive compulsive disorder, panic disorder and anxiety. *J Clin Psy*, 5(Suppl 4) 53-58, 1990.
87. MURPHY D, ZOHAR J, BENKELFAT M y cols: Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psy*, 155(Suppl 8) 15-24, 1989.
88. NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L y cols: Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus*, 1(1):25-28, 1991.
89. NICOLINI H, KUTHY I, HERNANDEZ E: Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo. *Anales del IMP* 1991.
90. NICOLINI H, MEJIA J, MERINO J y cols: Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría. *Salud Mental V*, 15(4) 1-11, 1992.
91. NICOLINI H, SANDOVAL J, KUTHY I y cols: Tratamiento IV con clomipramina en un caso severo de trastorno obsesivo-compulsivo. *Psiquiatría*, 2a. Epoca, 7(2) 66-69, 1991.
92. NICOLINI H, WEISSBECKER K, MEJIA J y cols: Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res*, 24(2):193-198, 1993.
93. PANDEY S, WON KIM S, DAVIS J y cols: Platelet serotonin-2 receptors in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 33:367-372, 1993.
94. PATO M, PIGOTT T, HILL J y cols: Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 148(1) 127-129, 1991.
95. PATO M, ZOHAR-KADOUCHE R, ZOHAR J y cols: Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 145(12):1521-1525, 1988.
96. PAULS D, COHEN D, HEINBUCH R y cols: Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette's syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psy*, 38:1091-1093, 1981.
97. PAULS D, TOWBIN K, LECKMAN J y cols: Gilles de la Tourette Syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 43:1166-1170, 1986.
98. PIGOTT T, ALTEMUS M, RUBENSTEIN CH y cols: Symptoms of eating disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 148:1552-1557, 1991.
99. PIGOTT T, HILL G, GRADY T y cols: A comparison of the behavioral effects of oral vs intravenous m-CPP administration in OCD patients and effect of metergoline prior to IV m-CPP. *Biol Psy*, 33:3-14, 1993.
100. PIGOTT T, L'HEUREUX F, HILL J: A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 12(1) 11-18, 1992.
101. PIGOTT T, PATO M, BERNSTEIN S y cols: Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 47:926-932, 1990.
102. PIGOTT T, ZOHAR J, HILL J y cols: Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-Chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 29:419-426, 1991.

103. PITMAN R: Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). *Arch Gen Psy*, 44:226-232, 1987.
104. PITMAN R, GREEN R, JENIKE M, y cols: Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 144:1168-1171, 1987.
105. RAPOPORT J: Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol*, 5(1):1-22, 1991.
106. RAPAPORT J, RYLAND D, KRIETE M: Drug treatment of canine acra lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 49(7):517-521, 1992.
107. RASMUSSEN S: Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 141:1283-1285, 1984.
108. RASMUSSEN S, EISEN J: Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(2 suppl):10-14, 1990.
109. RASMUSSEN S, EISEN J: The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, 53(4 Suppl):4-9, 1992.
110. RASMUSSEN S, GOODMAN W, WOODS S y cols: Effects of yohimbine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 144:1030-1036, 1987.
111. RICCIARDI J, BAER L, JENIKE M y cols: Changes in DSM-III-R axis II diagnoses following treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 149(6):829-831, 1992.
112. SCARONE S, COLOMBO C, LIVIAN S y cols: Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psy Res Neuroimaging*, 45(2):115-121, 1992.
113. STEIN D, HOLLANDER E, ANTHONY D y cols: Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addictions, and paraphilias. *J Clin Psy*, 53(8):267-271, 1992.
114. STEIN D, SHOULBERG K, HOLLANDER E: The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. *Comprehens Psy*, 33(4):274-281, 1992.
115. STERNLICHT H: Obsessive-compulsive disorder: fluoxetine and buspirone. *Am J Psy*, 150(3):526, 1993.
116. SWEDO S, LEONARD H: Trichotillomania. An obsessive-compulsive spectrum disorder? *Psy Clin NA*, 15(4):777-790, 1992.
117. SWEDO S, LEONARD H, KRUESI M y cols: Cerebrospinal neurochemistry in children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 49(1):29-36, 1992.
118. SWEDO S, RAPOPORT J, LEONARD H y cols: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescent. *Arch Gen Psy*, 46:335-341, 1989.
119. THORE P, ASBERG M, BERTELSSON y cols: Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psy*, 37:1289-1294, 1980.
120. VALLEJO A, OLIVARES J, MARCOS T y cols: Clomipramine vs phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial. *Br J PSY*, 161:655-670, 1992.
121. VIIETA E, BERNARDO M: Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 149(9):1282, 1992.
122. VITIELLO H, SHIMON H, BEHAR D y cols: Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psy Scand*, 84:29-32, 1991.
123. WARNEKE L: Intravenous clomipramine therapy in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psy*, 34:853-859, 1989.
124. WEISSMAN M: The Epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familiar patterns. *J Clin Res*, (suppl 1):99-103, 1988.
125. WEIZMAN A, MANDEL A, BARBER Y y cols: Decreased platelet imipramine binding in Tourette Syndrome children with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 31:705-711, 1992.
126. WINSLOW J, INSEL T: Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: a possible role for serotonin. *J Clin Psy*, 51(8 Suppl):27-31, 1990.
127. ZOHAR J, INSEL T, ZOHAR-KADOUC'H R y cols: Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psy*, 45:167-172, 1988.
128. ZOHAR J, MUELLER E, INSEL T y cols: Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psy*, 44:946-951, 1987.

**Respuestas de la sección
AVANCES DE LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. C
2. E
3. D
4. C
5. E
6. A
7. B
8. D
9. C
10. C
11. B
12. C
13. A
14. C
15. E

Estudio de simulación por computadora para la selección de familias útiles en el análisis por enlace génico (*linkage*)

Un ejemplo con familias de probandos con trastorno obsesivo-compulsivo

Laurence Mickalonis*
Benilde Orozco**
Juan Ramón de la Fuente***
Francisco Páez**
Humberto Nicolini**

Summary

In this paper we show the usefulness of the computer simulation analysis to select adequate families for performing linkage analysis and mapping genes. We analyzed eight families with obsessive-compulsive disorder. Clinically, these families seem to have an autosomal dominant pattern of inheritance.

We simulated a cosegregation of a polymorphic marker, with 50% heterozygosity, along with the disease. Additionally, we performed the analysis considering different values of penetrance and three percentages of known genotypes in the studied subjects (100%, 75% and 50%). The obtained lod scores demonstrated that these families have enough statistical power to detect linkage, even in non-ideal conditions such as 80% penetrance and only 50% known genotypes.

Resumen

En este trabajo se ilustra la utilidad del análisis de simulación por computadora, para la selección de familias útiles en el mapeo de genes por medio de la técnica de enlace génico. Analizamos ocho familias con trastorno obsesivo compulsivo, quienes clínicamente tienen un patrón de herencia autosómico dominante.

En estas familias simulamos la cosegregación de un marcador polimórfico, con un 50% de heterocigosidad, que se hereda en estrecho enlace génico con la enfermedad. Adicionalmente, analizamos estos datos considerando varios valores de la penetrancia, así como tres diferentes porcentajes de genotipos conocidos en los sujetos estudiados (100%, 75% y 50%). Los índices lod obtenidos, demostraron que estas familias tienen el poder estadístico adecuado para llevar a cabo estudios de enlace génico, aun en condiciones no ideales, tales como una penetrancia del 80%, y desconociendo el 50% de los genotipos.

* Egresada del Diplomado en Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

** Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, Programa Universitario de Investigación en Salud de la UNAM e Instituto Mexicano de Psiquiatría

*** Dirección, Facultad de Medicina de la UNAM (A partir del 1º de diciembre de 1994, Secretaría de Salud)

Solicitud de sobretiros: Dr. Humberto Nicolini, Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, Programa Universitario de Investigación en Salud de la UNAM e Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco 14370, México D.F.

Introducción

Localización de genes

La genética de la actualidad es la llamada genética reversa o clonación posicional, en la que es posible iniciar la búsqueda de las mutaciones directamente en los genes y no en sus productos como era la manera tradicional (17). De esta manera es posible iniciar la investigación del defecto genético con el mapeo cromosómico de los genes involucrados en la susceptibilidad de las diversas enfermedades, y una vez localizados, clonarlos para estudiar sus productos, con el consecuente mejor entendimiento de la etiología, lo que repercutirá a su vez, en el diseño de mejores herramientas terapéuticas (21).

La nomenclatura del sitio preciso dentro del genoma (*locus*) consiste en decir: el número del cromosoma (del 1 al 23), si se encuentra en el brazo corto o largo (p o q), y finalmente la región o banda específica dentro del brazo del cromosoma. Estas bandas surgen en los cromosomas al teñirse con colorantes especiales (34).

Las células normales son diploides, es decir con dos copias de sus genomas, en 46 cromosomas. Si consideramos que algunas de las enfermedades que afectan a los seres humanos se deben a una alteración (mutación) en una base nitrogenada (pb), el poder encontrarla requiere de una amplia información de la ordenación y localización precisa de las bases en el genoma humano; es decir, el "mapa del genoma humano". Cabe mencionar que esta empresa es el gran proyecto de la ciencia de nuestros días (2).

La constitución genética de un individuo o genotipo se refleja de diferentes maneras en los seres vivos, tanto en proteínas que podemos identificar en el laboratorio, como en características que podemos ver o medir (el color de pelo o la talla). Otra de las expresiones del genotipo, y quizás la más compleja, es el comportamiento. A la expresión del genotipo se le llama fenotipo.

La década de los ochenta ha sido testigo de la explosión de la biología molecular dentro del campo de la clínica médica (23). Este significativo hecho ha generado una gran cantidad de conocimiento fundamental dentro de la etiopatogenia de un número importante de enfermedades. Como ejemplos basta mencionar el caso de la fibrosis quística, en donde gracias a este desarrollo teórico-tecnológico, sabemos que la base molecular de esta enfermedad se encuentra en los canales de cloro del epitelio pulmonar. Otro ejemplo es la distrofia muscular de Duchenne, que hasta hace pocos años se refería en los libros médicos como de etiología desconocida. Ahora sabemos que la enfermedad está causada por una mutación en el cromosoma X, en un gen que codifica para una nueva proteína llamada distrofina (23, 25).

Una de las estrategias fundamentales para localizar a los genes etiológicos de las enfermedades, ha sido por los estudios de enlace genético (*linkage*) (17, 26). Los estudios de enlace genético (*linkage*) son una mezcla de clínica taxonómica, epidemiología genética y biología molecular. Una característica particular de esta estrategia es la de ser especialmente útil en aquellas enfermedades en donde existe poco o ningún conocimiento de su etiopatogenia.

La idea fundamental de los estudios de enlace genético es seguir un gen a través de las generaciones, y aunque este gen no tenga ninguna relación con la enfermedad estudiada, se pretende evidenciar que se encuentra tan cerca del gen responsable que tienden a ser transmitidos juntos (como si fueran una unidad) a la descendencia. En otros términos, se trata de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico (sistema de alelos o variantes de un mismo gen, que puede detectarse por medio de estrategias de ADN recombinante).

Aunque no se conozca la etiopatogenia de la enfermedad, el estudio de la probabilidad en la que se presenta el gen marcador con la enfermedad, permite evidenciar el enlace. Marcadores más y más cercanos se pueden utilizar hasta clonar el gen responsable y determinar su estructura completa. El paso siguiente es entonces identificar el defecto estructural dentro del gen, a fin de elaborar estrategias de tratamiento o de prevención de la enfermedad.

La significancia estadística del resultado de un estudio de enlace está usualmente resumida por el valor del índice *lod* máximo (del inglés logaritmo de las probabilidades, *log of the odds*), a cierta frecuencia de recombinación (probabilidad de que un gameto producido por un padre sea recombinante, o bien sea producto de un entrecruzamiento entre cromosomas). Tradicionalmente, esta frecuencia se simboliza por la letra griega *Theta* (θ). Cuanto menor sea esta frecuencia, menor será la distancia entre el gen responsable y el marcador polimórfico (26).

La estimación de *Theta* y las pruebas de las hipótesis de recombinación libre (*Theta* = 0.5, hipótesis nula) versus *linkage* (*Theta* < 1/2, hipótesis alternativa) son los objetivos de los estudios de *linkage*.

El índice *lod* (*Z*) es el logaritmo de base 10 del siguiente índice: la probabilidad de que un determinado arreglo entre el alelo del marcador y el alelo de la en-

fermedad se presente con una frecuencia de recombinación menor a 0.5, dividido por la probabilidad de que esta misma situación se presente si la recombinación fuera libre (mayor o igual a 0.5). El índice *lod* sirve de medida al peso de los datos en favor de la hipótesis de enlace.

Los datos útiles en los estudios provienen de familias numerosas, con varias generaciones y con varios sujetos afectados, ya que los eventos de recombinación se detectan con base en los genotipos, y como consecuencia, a los fenotipos, transmitidos de los padres a la descendencia. En los estudios de enlace genético, los investigadores recopilan información sobre los fenotipos y genotipos de los miembros de los *pedigrees*; dicha labor usualmente toma mucho tiempo y consume cuantiosos recursos económicos.

El método directo de enlace genético se define por la observación directa y el conteo de los recombinantes y no-recombinantes. Este método se vuelve muy difícil cuando los parámetros del análisis no se conocen adecuadamente, como por ejemplo: el modo de herencia, la fase de los alelos, y los valores fluctuantes de la penetrancia. Por lo tanto, el determinar el poder estadístico en las familias en las que se realizarán los estudios de enlace genético, se ha vuelto más relevante, en especial en las llamadas enfermedades complejas, en las que se desconocen varios de los parámetros señalados anteriormente (33).

Morton (1955)(16) demostró que para evidenciar *linkage* con un nivel de significancia de 0.001 y una potencia estadística de 0.99, se requiere un índice *lod* mayor a 3 y, de manera similar para evidenciar la ausencia de *linkage* se requiere que *Z* sea menor a -2. Estos criterios fueron los adoptados por el Comité del Mapeo del Genoma Humano (10), y además se añadió el requisito de la replicación de los resultados encontrados por dos laboratorios distintos y de manera independiente.

El descubrimiento por Kan y cols. (13) respecto al primer polimorfismo dentro de la molécula del DNA obtenido por medio del corte de enzimas de restricción, mismas que generan fragmentos de tamaño variable (en inglés conocidos como *Restriction Fragments Length Polymorphisms*, PLFR), permitió ampliar el uso de las técnicas de enlace genético (4). En el año de 1981 se conocían 23 loci que contenían polimorfismos de ADN; en el momento actual (1984), se conocen cerca de 4,000 de estos marcadores distribuidos a lo largo de todo el genoma y compilados en un catálogo (2, 10).

Esta gran disponibilidad de marcadores genéticos, ha permitido generar haplotipos (grupo de alelos) de regiones cromosómicas en particular, y de esta manera poder evaluar extensas áreas del genoma. Por otro lado, se pueden generar, también, mapas de exclusión, mismos que facilitan la búsqueda de los genes, ya que hacen más pequeña la búsqueda y es posible avocarse entonces, a las regiones en las que no se ha buscado.

Sin embargo, es importante recordar que el método de enlace genético es una prueba paramétrica, por lo que los resultados dependen de la manera como se han especificado los parámetros, por lo que es difícil

generalizar sus resultados, debido a la gran variabilidad que existe en los valores de dichos parámetros (modo de herencia, frecuencia de fenocopias, frecuencia de los alelos, etc.) En este sentido, el mapeo molecular de los genes responsables de las enfermedades mentales es una de las empresas más difíciles dentro del proyecto del genoma humano (24,25), debido a que son pocos los parámetros que se han establecido.

Estudios de simulación

Un abordaje muy interesante ante este problema son los estudios de simulación por computadora (33). Este tipo de estudios utiliza los datos procedentes de familias potenciales para estudios de enlace, y permite correr el análisis de enlace genético con "Marcadores Polimórficos Simulados" (MPS), los cuales se computan en estrecho enlace con la enfermedad a estudiar, de tal manera que los resultados obtenidos de este análisis serían los máximos que se pueden esperar de ser real esta situación.

Este tipo de estudios son útiles para diseñar y evaluar la factibilidad de llevar a cabo estudios clínicos muy prolongados y costosos, antes del trabajo de campo. También permiten desarrollar pruebas estadísticas, que se aplicaran a los datos reales una vez recopilados.

En contraparte, es importante tomar en cuenta que se trata de un cálculo realizado con parámetros específicos o simulados y que la probabilidad de encontrar enlace genético depende en que tanto se parezcan los datos reales de los marcadores a los estimados en la simulación.

En este sentido, uno de los objetivos de la simulación es analizar los datos bajo diferentes tipos de parámetros, de modo tal que nuestra expectativa simulada sea un promedio de las diferentes opciones que se puedan dar con los datos reales (en el caso de este estudio de familias con trastorno obsesivo-compulsivo).

El resultado final es lo que se llama el poder de detectar enlace genético (*Linkage Power*), y le llamaremos PE. El PE consiste en la proporción de veces que el índice *lod* se encuentra por arriba de 3. Ejemplificar un PE = 100 % significa que si existe enlace genético, siempre será detectado, por supuesto empleando este grupo de familias, y que los resultados de los marcadores polimórficos semejen a los computados. Un PE = 10 %, significa que hay sólo una oportunidad en 10 de que las familias y los marcadores genéticos seleccionados, puedan detectar el enlace genético.

En este trabajo emplearemos familias con trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En este padecimiento es poco lo que se conoce de los mecanismos genéticos subyacentes (20). La frecuencia del TOC es significativamente mayor en parientes de pacientes con TOC que en la población en general (11,22,30,31,32,35). Otro dato importante consiste en la descripción común de TOC junto con el Síndrome de Tourette (ST) y tics crónicos múltiples (TCM) (27,28,30). Se ha sugerido que la triada (TOC, ST y TCM) constituyen parte de un mismo espectro en donde cada entidad representa

variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada por los estudios de segregación en los que se estudia a familias de probandos tanto con TOC (18) como con ST (29), y los patrones de herencia encontrados son consistentes. Hasta el momento no se han realizado estudios de mapeo genético en este padecimiento, sin embargo, como mencionamos en líneas anteriores, es posible que existan genes importantes en la etiología de la enfermedad y que estos puedan ser localizados por medio de estudios de enlace genético en las familias adecuadas, las cuales se determinarían con el análisis de simulación.

Objetivo

Determinar por medio de simulación computacional, el poder estadístico de familias candidatas con trastorno obsesivo-compulsivo, para hacer un estudio de mapeo cromosómico por medio de la técnica de enlace genético y con el uso de marcadores polimórficos.

Métodos

Los pacientes fueron captados por la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría, incluyendo a todo paciente que cumpliera con los requisitos como el haberse tratado en consulta externa y hospitalización, previo consentimiento de su médico tratante. Los diagnósticos se realizaron por medio de una entrevista estructurada (DIS) (5), un instrumento de tamizaje de psicopatología para niños (6), y el criterio clínico de dos psiquiatras con base en el DSM-III-R (1).

La evaluación clínica adicional a la entrevista estructurada de los probandos y de los familiares que reunieron criterios para TOC, ST o TCM que se realizó para confirmar el diagnóstico y evaluar la severidad de los trastornos, consistió en la aplicación de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo (EYBOC) en su versión en español (19); y una lista de verificación de síntomas de personalidad obsesiva-compulsiva (basada en la versión autoaplicable del SCID-P) (9) y la escala de evaluación global de tics y Tourette (8).

Todos los evaluadores clínicos fueron psiquiatras y recibieron un breve curso de entrenamiento para la aplicación de los instrumentos. Los probandos con TOC fueron evaluados por un investigador y los familiares fueron evaluados por otros investigadores de manera ciega al diagnóstico de los probandos. La información sobre los familiares no disponibles se obtuvo de manera indirecta por medio de sus familiares, empleando el mismo instrumento estructurado. Esta información se complementó por medio de entrevistas telefónicas, información por otros parientes que se consideraron confiables y por expedientes médicos.

A todos los sujetos y familiares que se consideraron para participar, se les pidió firmar una hoja de consentimiento. En los sujetos menores de edad este consentimiento fue otorgado por los padres.

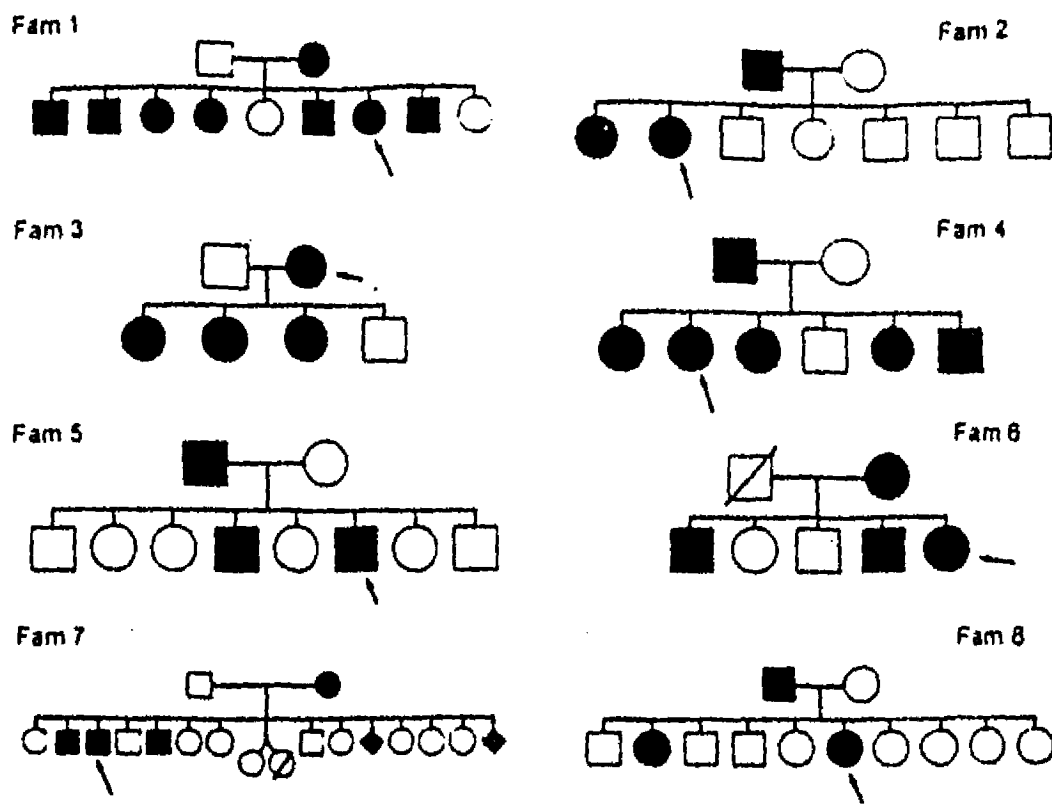


Figura 1.

Se consideraron como candidatas para mapeo cromosómico todas aquellas familias que presentaron cuando menos dos sujetos afectados, distribuidos en dos generaciones, y la presencia de hermanos sanos; disposición para participar de ambos padres si el caso índice es joven. De estas familias se seleccionaron aquellas en las que los probandos tenían también afectado a alguno de sus padres.

Resultados

Se reclutaron en los servicios clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría 73 pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, definidos de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-III-R. De estos probandos únicamente ocho tenían familias que llenaban los criterios de selección (fig. 1).

Las familias fueron analizadas por medio del cálculo del índice lod, a las estimaciones convencionales de la frecuencia de recombinación (0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4).

Estos cálculos fueron realizados por medio del programa computacional LINKAGE (donado al Dr. Nicolini por el Dr. J. Ott).

A las familias seleccionadas se les practicaron varios análisis, los cuales se ilustran en las tablas 1 a 5.

En las tablas 1, 2 y 3 se presentan los resultados de las familias analizadas bajo tres diferentes estimaciones de la penetrancia (porcentaje de individuos que manifiestan el fenotipo entre el número total de individuos que son portadores del gen) y se asumió un conocimiento del genotipo para el MPS en el 100 % de los sujetos. Las variaciones del índice lod con los tres valores de la penetrancia se ilustra en la figura 2.

En las tablas 4 y 5 se presentan los resultados de las familias analizadas bajo los siguientes parámetros:

TABLA 1
Cálculo del índice lod
(Penetrancia 100 %, genotipos 100 %)

Frecuencia de recombinación	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4
Familias 1	2.40	1.99	1.53	1.01	0.42
2	1.80	1.48	1.12	0.72	0.27
3	0.90	0.72	0.51	0.29	0.09
4	1.50	1.23	0.92	0.57	0.21
5	2.10	1.74	1.33	0.86	0.34
6	1.20	0.97	0.71	0.43	0.14
7	3.61	3.01	2.35	1.59	0.73
8	2.40	1.99	1.53	1.01	0.42
Lod total	15.91	13.13	10.00	6.48	2.62

Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3.

TABLA 2
Cálculo del índice lod
(Penetrancia 80 %, genotipos 100 %)

Frecuencia de recombinación	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4
Familias 1	2.16	1.77	1.34	0.85	0.33
2	1.40	1.13	0.83	0.50	0.17
3	0.80	0.63	0.44	0.25	0.07
4	1.36	1.10	0.81	0.49	0.17
5	1.63	1.32	0.98	0.60	0.22
6	1.03	0.82	0.59	0.34	0.11
7	2.82	2.32	1.77	1.16	0.48
8	1.85	1.50	1.12	0.71	0.26
Lod total	13.05	10.59	7.88	4.90	1.81

Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3.

TABLA 3
Cálculo del índice lod
(Penetrancia 80 %, genotipos 100 %)

Frecuencia de recombinación		0 0	0 1	0 2	0 3	0 4
Familias	1	1.91	1.54	1.13	0.69	0.24
	2	1.07	0.84	0.60	0.34	0.10
	3	0.72	0.56	0.39	0.21	0.06
	4	1.25	1.00	0.73	0.43	0.14
	5	1.22	0.97	0.70	0.41	0.13
	6	0.89	0.70	0.49	0.28	0.08
	7	2.14	1.74	1.30	0.82	0.31
	8	1.38	1.10	0.80	0.47	0.16
Lod total		10.58	8.45	6.14	3.65	1.22

Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3

una penetrancia del 80 %, y el conocimiento del genotipo para el MPS en el 75 % y 50 % de los sujetos, respectivamente. De manera adicional las variaciones del índice lod con los tres valores del número de genotipos conocidos se ilustra en la figura 3.

TABLA 4
Cálculo del índice lod
(Penetrancia 80 %, genotipos 75 %)

Frecuencia de recombinación		0 0	0 1	0 2	0 3	0 4
Familias	1	1.27	1.01	0.74	0.44	0.14
	2	0.86	0.67	0.47	0.26	0.08
	3	0.80	0.63	0.44	0.25	0.07
	4	0.54	0.40	0.26	0.13	0.03
	5	1.63	1.32	0.98	0.60	0.22
	6	0.43	0.32	0.21	0.10	0.02
	7	1.84	1.50	1.12	0.70	0.26
	8	1.80	1.20	0.85	0.67	0.25
Lod total		9.17	7.05	5.07	3.15	1.07

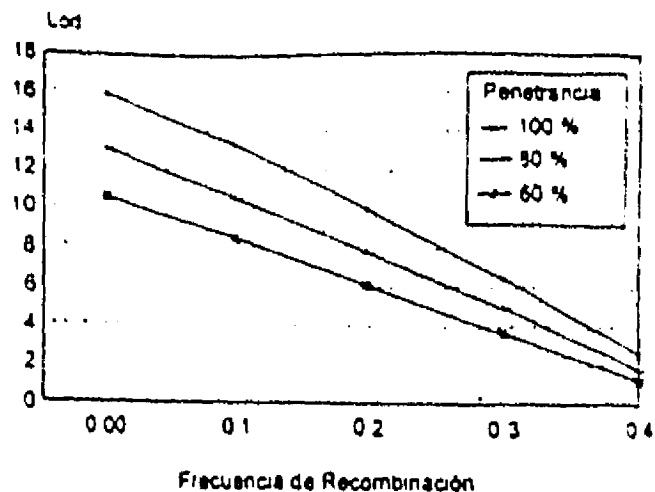
Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3.

Se determinó al azar, en cuáles sujetos se desconocía el genotipo. En situaciones reales, el desconocimiento de los genotipos se puede dar por diversas razones como: que los sujetos se negaran a participar, pérdida de la muestra de ADN, cantidad insuficiente de ADN, etc.

TABLA 5
Cálculo del índice lod
(Penetrancia 80 %, genotipos 50 %)

Frecuencia de recombinación		0 0	0 1	0 2	0 3	0 4
Familias	1	0.59	0.44	0.29	0.14	0.04
	2	0.38	0.28	0.17	0.08	0.02
	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	4	0.88	0.69	0.49	0.27	0.08
	5	0.08	0.05	0.03	0.01	0.00
	6	1.04	0.80	0.54	0.29	0.08
	7	1.10	0.88	0.63	0.37	0.11
	8	0.41	0.28	0.18	0.07	0.00
Lod total		4.46	3.40	2.33	1.23	0.25

Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3



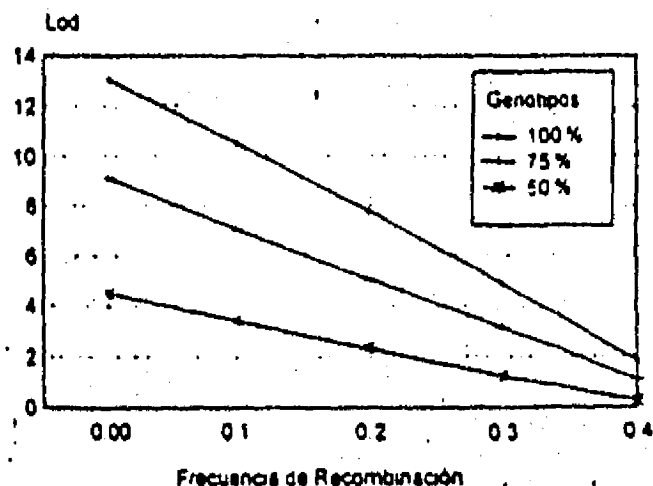
Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3

Figura 2. Variaciones en el índice lod con penetrancia variable. (Asumiendo el 100 % de los genotipos)

Se empleó únicamente un valor de la penetrancia en la estimación de los índices lod con desconocimiento de genotipos, debido a que de acuerdo a información anterior (18), la penetrancia que mejor encaja en las familias de sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo es la de 80 %.

Las características del "Marcador Polimórfico Simulado" (MPS) fueron las siguientes: un sistema de dos alelos, cada uno con una frecuencia del 50 %, distribuidos normalmente en la población y en equilibrio de Hardy-Weinberg, es decir, bajo condiciones de uniones entre sujetos al azar y ausencia de fuerzas tales como mutación, de tal manera que las frecuencias de los genotipos en la población depende únicamente de la frecuencia de los genes.

Uno de los alelos del MPS siempre se cosegregó de manera conjunta con el alelo mutado de la enfermedad. Para la enfermedad los parámetros del alelo mutado fueron los siguientes: frecuencia del alelo mutado del 2 % (tomada de la frecuencia de la enfermedad en la población) (14).



Nota: el valor significativo del índice lod es mayor de 3

Figura 3. Variaciones en el índice lod con disposición variable de genotipos. (Asumiendo penetrancia del 80 %)

Las ocho familias estudiadas alcanzaron un índice *lod* total superior a 3, independientemente de los valores de la penetrancia, y siempre cuando la frecuencia de recombinación fuese menor a 0.4

Únicamente en el análisis en donde consideramos una penetrancia del 80 % y un porcentaje de genotipos conocidos en solo el 50 % de los sujetos estudiados, el índice *lod* fue superior a 3, sólo hasta una frecuencia de recombinación del 0.1.

Estos datos nos indican que las familias estudiadas son útiles para llevar a cabo estudios de enlace genético. Adicionalmente, el desconocimiento del genotipo molecular, hasta en el 50 % de los sujetos, aun nos permite evidenciar el enlace con la restricción de una frecuencia de recombinación del 0.1.

Discusión

Es importante recordar que el método de enlace genético es una prueba paramétrica, por lo que los resultados dependen de la manera como se han especificado los parámetros, y si éstos coinciden con los verdaderos mecanismos de herencia del TOC.

De hecho, se ha sugerido que la causa por la cual se han obtenido resultados contrarios y no reproducibles en los estudios de mapeo de los genes para la esquizofrenia y para los trastornos afectivos, recae en la inadecuada especificación de los parámetros empleados en el análisis del enlace genético (15).

Por ejemplo, la gran variabilidad que existe en los valores de dichos parámetros puede limitar la potencia de las estimaciones, por lo que frecuentemente es difícil generalizar los resultados de estudios de *linkage*. Una explicación que no hemos considerado, para la no reproducibilidad de los resultados de los estudios de enlace genético, es la de la heterogeneidad genética (existencia de varias formas genéticas con un fenotipo clínico idéntico).

Si solamente una parte de las familias que tienen la enfermedad están enlazadas con el marcador, entonces el índice *lod* total estaría compuesto por familias con contribución positiva y otras con contribución negativa para los datos en favor al *linkage*. En este punto sería importante separar a dichas familias (enlazadas y no enlazadas) y tratar de buscar diferencias clínicas en la enfermedad, o bien, reunir una muestra mayor de familias con el enlace positivo entre el marcador y la enfermedad. Otra explicación para la no reproducibilidad, es el alto número de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad).

En trastornos psiquiátricos, la información clínica varía mucho entre los pacientes, por la gran variedad

de la sintomatología, edad de inicio variable y manera de recolección de los datos, ya que en algunos casos los diagnósticos no se basan en información por entrevista directa (24). Estos problemas pueden provocar falsos negativos, como serían aquellos pacientes en quienes no se reconoce que padecen la enfermedad, o bien los que la han padecido en algún momento de su vida.

Las estrategias que se están empleando en el presente estudio para tratar de solucionar estos problemas son: análisis de pares de familiares y pares de hermanos afectados, en donde se necesitan muestras considerables, pero en donde no es necesaria la especificación de varios de los parámetros tal como el modo de herencia, o el número de fenocopias (3).

De manera adicional se sabe que el método de "pares de hermanos", que consiste en que cada par comparte la mitad de su material genético, es capaz de detectar el efecto de un solo gen aun cuando estén interactuando otros genes, o bien, condiciones ambientales. Es necesario hacer mención del reciente trabajo publicado por Hammer y cols. (7), en donde empleando esta estrategia metodológica y en una muestra no tan grande, fueron capaces de localizar un gen que confiere una importante susceptibilidad genética para el desarrollo de la homosexualidad masculina.

Algunas otras metodologías en desarrollo, por ejemplo, el análisis de la transmisión de las enfermedades psiquiátricas bajo modelos más complejos de herencia como *linkage* con dos *loci* principales, o genes modificadores en otros cromosomas, o bien un mapa del genoma con una resolución mayor a la ya alcanzada, pueden tener un favorable impacto en el área (25).

Los estudios de asociación también constituyen una herramienta interesante, sobre todo en la búsqueda de genes candidatos (21). Desde el punto de vista molecular, lo que parece ser más promisorio es la detección de nuevos polimorfismos moleculares generados con la máquina llamada "reactor en cadena de la polimerasa" (RCP), utilizando elementos repetitivos del genoma, y lo que hace posible generar sondas con mucho mayor poder polimórfico a los tradicionales PLFR. También se han postulado la búsqueda de zonas homólogas y desiguales en individuos parientes entre sí, y el análisis del ADN mitocondrial (3).

Todos estos métodos, aunados a los estudios de simulación por computadora, serán de gran utilidad para la mejor selección e implementación de las herramientas necesarias en la detección de los genes responsables de la susceptibilidad a enfermedades mentales como el trastorno obsesivo-compulsivo.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (3a. edición revisada), DSM-III-R, 1987.
2. ANDERSON C: Genome project plans described. *Science*, 260:152-153, 1993.
3. BARON M: Novel strategies in molecular genetics of mental illness. *Biological Psychiatry*, 35: 757-760, 1994.
4. BOTSTEIN D, WHITE R, SKOLNICK M, DAVIS R: Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 32: 314-331, 1980.
5. CARAVEO J, GONZALEZ C, RAMOS L: Concurrent validity of the DIS: experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 13(1):63-77, 1991.

- 6 GOMEZ M, RICO H, CARAVEO J, GUERRERO G. Validación de un instrumento de tamizaje en niños (ROC). *Anales Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 4:204-8, 1993.
- 7 HAMMER D, HU S, MAGNUSON V, HU N, PATTATUCCI A. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science*, 261:621-327, 1993.
- 8 HARCHERIC H. Development of tics and Tourette's scale. *J Am Acad Child Psych*, 23(29):153-160, 1984.
- 9 HERNANDEZ E, NICOLINI H. Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstica de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad. Memorias X Reunión de Alumnos de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud. UNAM, 1992.
- 10 KARGER (edit) Human Gene Mapping 9. Paris Conference. *Cytogenet and Cell Genet*, 46:1-762, 1987.
- 11 JENIKE M. Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med*, 321(8):539-41, 1989.
- 12 JOFFE R, SWINSON R, REGAN J. Personality features of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1988, 145:1127-9.
- 13 KAN Y, DOZY A. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta globin structural gene, relationship to sickle mutation. *Proc Nat Acad Scien USA*, 75:5631-5635, 1978.
- 14 KARNO M, GOLDING J, SORENSON S, BURNAM M. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1094-9, 1987.
- 15 KELSOE J, GINNS E, EGELAND J, GERHARD D, GOLDSTEIN A, BALE S, PAULS D, LONG R, KIDD K, CONTE G, HOUSMAN D, PAUL S. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 342:238-243, 1989.
- 16 MORTON N. Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet*, 7:277-316, 1955.
- 17 Nicolini H. Los nexos genéticos (linkage) de las entidades psiquiátricas. *Salud Mental*, 12(2):47-51, 1989.
- 18 NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L, SCHWARTZ J, WEISSBECKER K, SPENCE M A. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus*, 1(1):25-28, 1991.
- 19 NICOLINI H, KUTHY I, HERNANDEZ E, CORTES J, GONZALEZ H, BAUER J. Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo-compulsivo. *Anales Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 3:25-8, 1991.
- 20 NICOLINI H, MEJIA J M, MERINO J, SANCHEZ DE CARMONA M. Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. *Salud Mental*, 15(4):1-11, 1992.
- 21 Nicolini H, Camarena B, De La Fuente J R. Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 39(1):45-49, 1993.
- 22 NICOLINI H, SANCHEZ DE CARMONA M, WEISSBECKER K. Family study of obsessive-compulsive disorder on a Mexican population. *Archives of Medical Research*, 24(2):193-198, 1993.
- 23 NICOLINI H. Editorial Editor Invitado. La Biología Molecular en la Medicina Mexicana. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 36(1):1, 1993.
- 24 NICOLINI H, DE LA FUENTE J R. Epidemiología genética y molecular de los trastornos psiquiátricos. *Rev Fac Medicina UNAM* 37(2):58-69, 1994.
- 25 NICOLINI H, MAORID V. La biología molecular en psiquiatría. *Salud Mental*, 17(1):54-62, 1994.
- 26 OTT J. *Analysis of Human Genetic Linkage*. Johns Hopkins University Press, USA, 1992.
- 27 PAULS D, COHEN D, HEINBUCH R, DETLOR J, KIDD K. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1091-3, 1981.
- 28 PAULS D, TOWBIN K, LECKMAN J, ZAHNER G, COHEN D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1180-2, 1986.
- 29 PAULS D, LECKMAN J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med*, 315:993-7, 1986.
- 30 PITMAN R, GREEN R, JENIKE M, MESULAM M. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1166-71, 1987.
- 31 RAPOPORT J. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 5:1-10, 1991.
- 32 RASMUSSEN S, TSUANG M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 143:317-22, 1986.
- 33 RICE J. The use of computer simulation in genetic linkage studies. *Alcohol Health and Research World*, 14(3):253-257, 1990.
- 34 SALAMANCA F. *Citogenética Humana*. Primera Edición. Ed. Médica Panamericana, México, 1990.
- 35 Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow O. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 46:335-41, 1989.

DIRECTORIO DEL INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

- Dr. Ramón de la Fuente
Director General
- Dr. Gerardo Heinz Martín
Jefe de la División de Servicios Clínicos
- Dr. Humberto Nicolini S.
Jefe de la División de Investigaciones Clínicas
- Dr. Augusto Fernández-Guardiola
Jefe de la División de Investigaciones en Neurociencias
- Dra. Ma. Elena Medina-Mora
Jefe de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales
- Dra. Blanca E. Vargas
Jefe de la División de Enseñanza



revista salud mental
CALZ. MEXICO 1001 - MEXICO 01 MEXICO 22 OF TEL 655-28 11

Enero 15 de 1996.

Dr. Humberto Nicolini y cols.
Presentes

Distinguidos doctor y colaboradores:

Por la presente les comunico que el artículo: "TRADUCCION AL ESPAÑOL Y CONFIABILIDAD DE LA ESCALA YALE-BROWN PARA TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO", del que son coautores: Karen Herrera, Francisco Páez, Hugo González, Benilde Orozco, Graciela Lodeiro y Juan Ramón de la Fuente, aparecerá en uno de los suplementos de SALUD MENTAL que se publicarán en el presente año.

Atentamente

Dr. Héctor Pérez-Rincón
Editor

TRADUCCION AL ESPAÑOL Y CONFIABILIDAD DE LA ESCALA YALE-BROWN PARA TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Humberto Nicolini*, Karen Herrera*, Francisco Páez*, Hugo González*, Benilde Orozco*, Graciela Lodeiro*, Juan Ramón De la Fuente+.

*** División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México- Xochimilco 101, col. San Lorenzo Huipulco, México D.F. C.P. 14370. México.**

+ Secretaría de Salud.

Petición de sobretiros: Dr. Humberto Nicolini.

RESUMEN

Actualmente no existen en español instrumentos que permitan valorar la sintomatología obsesiva-compulsiva. El objetivo de éste estudio fué la traducción y confiabilidad de la escala de Yale-Brown para el trastorno obsesivo compulsivo (YBOC).

Esta escala está diseñada para cuantificar la severidad de la sintomatología de los pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y para supervisar la respuesta al tratamiento.

Se evaluaron 105 entrevistas, realizadas por 3 psiquiatras a partir de 35 pacientes con diagnóstico de TOC. Las intercorrelaciones entre pares de jueces resultaron significativas con $p < 0.001$, con una media total de la correlación interevaluador de 0.88. Los resultados de alfa de Cronbach para cada juez, estuvieron en un margen de 0.84 a 0.87 con una media de 0.85, indicando que la entrevista es homogénea. Cabe destacar que tanto la correlación interevaluador como el coeficiente alfa de Cronbach se realizaron incluyendo 12 reactivos, en lugar de 10 como en la versión original, por lo que podemos concluir, que tanto la consistencia y la homogeneidad de la versión original, son muy similares a la nuestra.

ABSTRACT

Currently, there is not an spanish instrument suitable to evaluate obsessive-compulsive symptomatology. The objective of this study was to translate and test reliability of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS).

This scale has been designed to quantified severity of obsessive compulsive symptomatology in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD), as well as to evaluate treatment response. One hundred and five interviews were rated by 3 psychiatrists on 35 patients with OCD. Interrater reliability were significant ($p < 0.001$), with a mean correlation of 0.88. Cronbach's alfa coefficient for each rater were in a range of 0.84 to 0.87, with a mean of 0.85, showing that the interview is homogeneous. Also, should be mentioned that interrater reliability and Cronbach's alfa coefficient were done in 12 items instead of 10 according to the original version. However, we can conclude that the spanish version behaved in a very similar fashion to the original scale.

INTRODUCCION

Las características esenciales del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) son la presencia de obsesiones (ideas intrusivas, repetitivas y egodistónicas) y de las compulsiones (conductas repetitivas, intencionales, estereotipadas que se presentan, casi siempre como respuesta a una obsesión). Estos síntomas son recurrentes y pueden llegar a ocupar varias horas del día, y por lo tanto, causar alteraciones significativas en la funcionalidad del individuo. Estos síntomas son reconocidos por el paciente como excesivas o irracionales, cuando menos de manera inicial, aunque con el tiempo le llegan a parecer racionales (1).

La prevalencia a lo largo de la vida del TOC reportada en la literatura es del 2 al 3% (2) y la prevalencia anual es del 1.5 al 2.1% (1) en la población general de los Estados Unidos, afectando en la misma proporción a ambos sexos.

Dada la elevada prevalencia de éste trastorno, es necesario su oportuna detección y su constante y adecuada evaluación. Para ésto, se requiere de un instrumento confiable para el clínico, con el fin de detectar la presencia de sintomatología y su variación a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, e igualmente importante, es el contar con una medida objetiva para establecer cambios durante los diferentes tratamientos.

Existen escalas clínicas semi y estructuradas específicas para el TOC. Sin embargo, se encuentran diversas limitaciones en ellas como: a) no se han validado, b) no son adecuadas para estudios de tratamientos farmacológicos, c) la aplicación es poco práctica, y d) no cubren la totalidad de la sintomatología. (2,3).

A partir de ésta problemática, Goodman y cols, crearon un instrumento que cubriera todas éstas desventajas, a éste se le conoce como la escala de Yale-Brown para TOC (Y-BOCS) (6).

Sus principales características son:

- a) Es sensible y selectiva a los cambios en la severidad de la sintomatología, sin que se trate de un instrumento diagnóstico.
- b) Su aplicación es práctica y rápida. De manera que evita al clínico el confundir variables de rasgo-estado.
- c) Valora síntomas específicos de éste trastorno, por lo que variaciones de otra patología comórbida, por ejemplo la depresión, no altera los cambios en la cuantificación de la intensidad de la sintomatología obsesiva-compulsiva.
- d) La calificación total se puede separar para valorar individualmente las obsesiones de las compulsiones.
- e) Finalmente, mide únicamente la intensidad del TOC y no se enfoca en el

contenido de la sintomatología. (6,7).

El objetivo de éste estudio es la traducción y confiabilidad de la escala de Yale-Brown para el trastorno obsesivo compulsivo en español, de manera tal que éste instrumento pueda ser utilizado en la población latina.

DESCRIPCIÓN DE LA ESCALA

Esta escala está diseñada para cuantificar la severidad de la sintomatología de los pacientes con diagnóstico de TOC y para supervisar la respuesta al tratamiento. Este instrumento no se diseñó para ser utilizada como un instrumento diagnóstico.

Es una escala semiestructurada, la cuál debe de ser aplicada por el clínico. Consta de 10 reactivos, los cinco primeros reactivos califican la intensidad de las obsesiones, mientras que los cinco reactivos restantes califican la intensidad de las compulsiones. En éste estudio se agregaron dos reactivos a la escala, previamente descritos por Goodman. El reactivo "1a" que valora el tiempo libre de obsesiones, y el reactivo "6a" que valora el tiempo libre de compulsiones.

Cada uno de los 12 reactivos se califican de 0 (sin síntomas) a 4 puntos (síntomatología extrema), por lo tanto, el intervalo de margen es de 0 a 48 puntos, según la severidad de los síntomas (figura 1).

La escala de Yale-Brown mide la severidad de los síntomas cardinales del TOC (obsesiones y compulsiones) sin la necesidad de conocer el tipo de obsesiones ni compulsiones, es decir, no se ve influenciado por el contenido de la sintomatología del paciente.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El protocolo se divide en dos etapas que se realizaron de manera secuencial:

- 1) Traducción de la escala
- 2) Confiabilidad

Traducción de la escala: para la traducción y adecuación de ésta escala, se solicitó autorización al autor principal de ésta, el Dr. Wayne Goodman, con el fin de utilizarla en pacientes mexicanos. Posteriormente, se obtuvo una primera versión del inglés al español realizada por dos traductores independientes; ésta versión se tradujo nuevamente al inglés y se corrigieron y discutieron las discrepancias surgidas durante el proceso de traducción. De ésta manera, luego de las

traducciones inglés-español/español-inglés, se tuvo una segunda versión en español que fué distribuida junto con la original en inglés, a clínicos expertos, quienes proporcionaron sus comentarios, en los que se basó la versión final (9).

Confiabilidad: el estudio de confiabilidad se hizo a través de una muestra de 35 pacientes que fueron evaluados por tres psiquiatras clínicos, previamente habilitados en la aplicación de ésta escala. Treinta y cinco entrevistas, fueron grabadas en video y realizadas aleatoriamente por los diferentes evaluadores (6). Posteriormente, cada evaluador calificó todos los videos a excepción de aquellos en que había participado como el entrevistador. Finalmente, el estudio se hizo a partir de 105 entrevistas, 35 de manera directa con el paciente y el resto evaluadas a través del video.

Los pacientes con TOC a quienes se les aplicó ésta entrevista tenían diagnóstico previo, según los criterios del DSM-III-R(1), generados por clínicos expertos quienes no participaron en las entrevistas videograbadas.

Para evaluar la confiabilidad se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

a) **Correlación interjueces:** los puntajes otorgados por un juez a cada uno de los 35 pacientes se correlacionaron por medio del coeficiente de correlación de Pearson, con los obtenidos por los otros jueces (5).

b) **Cálculo del error de halo:** es el error por el cuál un juez tiende a sobrevalorar o subvaluar a un sujeto en particular.

c) **Cálculo del error de interacción juez-reactivo:** éste error consiste en que por alguna razón un juez en particular sobrevalúe o subvalúe un reactivo específico.

Los puntos b y c se evaluaron a través de un análisis de varianza por bloques con dos variables intra (8).

d) **Consistencia interna:** se calculó por medio del coeficiente alfa de Cronbach para cada uno de los jueces (4).

Dentro de éste análisis no se considera el hacer un estudio de validez puesto que ésta ya ha sido establecida en la versión original (7).

RESULTADOS

El promedio de los puntajes de las subescalas de obsesiones, compulsiones

y totales de todos los pacientes para cada uno de los evaluadores se presenta en la tabla 1.

Las intercorrelaciones entre pares de jueces se presentan en la tabla 2, resultando significativas con $p < 0.001$, la media total de la correlación interevaluador fué de 0.88.

El error de halo no resultó significativo ($F=1.10$, [40], N.S.), ni tampoco la interacción juez-reactivo ($F=1.4$ [44], N.S.). El cálculo del coeficiente de concordancia de Kendall, resultó significativo ($W=0.903$; $p < 0.05$).

Los resultados de alfa de Cronbach para cada juez, estuvieron en un margen de 0.84 a 0.87 con una media de 0.85 y se presentan en la tabla 3, indicando que la entrevista es homogénea.

DISCUSION

En el presente estudio se reportan los resultados de la traducción y la confiabilidad de la escala de Yale-Brown para trastorno obsesivo-compulsivo en español.

Encontramos que la escala Y-BOC en español, es un instrumento homogéneo y confiable para evaluar la severidad de los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo en los pacientes mexicanos que han sido previamente diagnosticados con ésta patología.

El promedio de los puntajes totales de la escala en nuestro estudio fueron mayores que aquéllos reportados por Goodman y cols. (6) (29.15:21.8), ésto lo podemos atribuir a que en nuestra muestra, se le aplicó la escala de Y-BOC de 12 reactivos (1a= intervalo libre de obsesiones, 6a= intervalo libre de compulsiones). Es de nuestro conocimiento, que éstos dos reactivos que se agregaron a la escala, no deben de sumarse a la puntuación total, sin embargo, consideramos que es de gran importancia el incluirlos, ya que verifican a los reactivos 1 y 6 respectivamente. Es decir, el paciente que obtenga un puntaje alto en el reactivo 1 por ende deberá de obtener un puntaje bajo en el reactivo 1a, éste mismo principio se aplica para el reactivo 6a.

Con fines comparativos, encontramos que basándonos en la media total del puntaje obtenido, por un evaluador representativo en el estudio de Goodman, y de un evaluador representativo de nuestro estudio, los resultados fueron muy similares: 21.8 ± 8 con un rango de 2 a 34 en la version original y 25.03 ± 7.46 con un rango de 0 a 36 en nuestro estudio. Estos resultados no tuvieron una diferencia significativa ($t=-1.8$, 73 GL, $p < 1.0$).

La correlación interevaluador reportada de Goodman ($>.95$), fué mayor que la obtenida en nuestros resultados ($>.85$). A pesar de esto, el valor de la consistencia para la escala en español, se mantiene aún dentro de un buen margen de utilidad.

Los valores del coeficiente "alfa de Cronbach" (.85) fueron muy similares a los reportados por Goodman (.89), lo que apoya la homogenicidad y consistencia del instrumento.

Cabe destacar que tanto la correlación interevaluadores como el coeficiente alfa de Cronbach se realizaron incluyendo los 12 reactivos, por lo que podemos concluir, que tanto la consistencia y la homogenicidad de la versión original son muy similares a la nuestra.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. American Psychiatric Press. Washington DC, 1994.
2. ASBERG M, MONTGOMERY S A, PERRIS C, SCHALLING D, SEDVALL G: A comprehensive psychopathological rating scale. Acta Psychiatr Scand, 271(suppl):5-27, 1978.
3. COOPER J: The Leyton Obsessional Inventory. Psychol Med, 1:48-64, 1970.
4. CRONBACH L J: Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika, 16:297-334, 1951.
5. DANIEL W: Bioestadística, Limusa, México, 1985.
6. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, MAZURE C, FLEISCHMANN R, HILL C, HENINGER G, CHARNEY D: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry, 46:1006-1011, 1989.
7. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, MAZURE C, DELGADO P, HENINGER G, CHARNEY D: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. Arch Gen Psychiatry, 46:1012-1016, 1989.
8. GUILFORD S P: Psychometric methods. McGraw Hill. p.p263-301, 1954.
9. KARNO M, BURNAM A, ESCOBAR J, HOUGH R, EATON W: Development of the spanish-language version of the National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Scale. Arch Gen Psychiatry, 40:1183-1188, 1983.
10. SIEGEL S: Estadística no Paramétrica. Ed. Trillas, p.p262-273, 1976.

TABLA 1. PROMEDIO DE LOS PUNTAJES DE LAS SUBESCALAS DE OBSESIONES, COMPULSIONES Y TOTALES ENTRE EVALUADORES.

Evaluador	n	media obses.	DE obses.	media comp.	DE comp.	media totales	DE totales
1	34	14.6857	5.0221	13.3143	5.5666	28.0000	9.9794
2	34	15.7714	4.5445	14.4571	5.0196	30.2286	9.0913
3	34	15.1714	5.1306	14.0571	5.9058	29.2286	10.017

F=0.4302, GL=2,102 p=0.6516 F=0.3878, GL=2,102 p=0.6795 F=0.4629, GL=2,102 p=0.6307

TABLA 2. CORRELACION INTEREVALUADORES

	1	2	3
1			
2	0.8374 p<.001		
3	0.9678 p<.001	0.8627 p<.001	

TABLA 3. ALFA DE CRONBACH PARA CADA EVALUADOR EN LAS SUBESCALAS DE OBSESIONES, COMPULSIONES Y TOTAL.

Evaluable	Obsesiones	Compulsiones	Total
1	0.76	0.75	0.85
2	0.76	0.82	0.87
3	0.76	0.79	0.84

FIGURA 1: DESCRIPCION DE LA ESCALA YALE-BROWN PARA TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO.

1.-Tiempo ocupado por pensamientos obsesivos (0) Nada (1) Leve (2) Moderado (3) Severo (4) Extremo <i>1a.- Intervalo libre de obsesiones *</i> (0) Sin síntomas (1) Largo (2) Moderadamente largo (3) Corto (4) Extremadamente corto
2.- Interferencia debida a pensamientos obsesivos (0) Nada (1) Leve (2) Moderada (3) Severa (4) Extrema
3.- Malestar asociado a pensamientos obsesivos (0) Nada (1) Leve (2) Moderado (3) Severo (4) Extremo
4.- Resistencia en contra de las obsesiones (0) Definitivamente resiste (1) (2) (3) (4) Cede completamente
5.- Grado de control sobre los pensamientos obsesivos (0) Completo control (1) (2) (3) (4) Sin control
6.- Tiempo ocupado en la realización de compulsiones (0) Nada (1) Leve (2) Moderado (3) Severo (4) Extremo <i>6a.- Intervalo libre de compulsiones *</i> (0) Sin síntomas (1) Largo (2) Moderadamente largo (3) Corto (4) Extremadamente corto
7.- Interferencia debida a compulsiones (0) Nada (1) Leve (2) Moderada (3) Severa (4) Extrema
8.- Malestar asociado a compulsiones (0) Nada (1) Leve (2) Moderado (3) Severo (4) Extremo
9.- Resistencia en contra de las compulsiones (0) Definitivamente resiste (1) (2) (3) (4) Cede completamente
10.- Grado de control sobre las compulsiones (0) Completo control (1) (2) (3) (4) Sin control

* reactivos adicionales a la versión original

ETUDE FAMILIALE CONTROLLEE DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF.

NICOLINI Humberto+
OROZCO Benilde+
MICKALONIS Laurence+
MEJÍA José María +
PÁEZ Francisco +
DE LA FUENTE Juan Ramón *.

+ División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría; Antiguo camino México-Xochimilco 101, col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370. México D.F. Tel (525)573-2437;
Fax: 513-3722.

* Secretaría de Salud, Lieja # 9., Mexico, D.F. Tel. (525)553-70-17.

Remerciements : Bourse d'étude du Programme Universitaire de Recherche en Médecine et bourse d'étude de CONACYT.
Au Dr. Héctor PÉREZ-RINCÓN pour ses commentaires de grande utilité

A CONTROLLED FAMILY STUDY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

ABSTRACT

Sixty one probands with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and their first degree relatives (n=366), 24 probands with depression and their relatives (n=200), and 39 medically ill patients were studied at the National Institutes of Health in Mexico City.

This is the first sample of OCD patients studied in Mexico. There was a significant sex ratio difference and a significant difference in the type of obsessions displayed by males and females. There was a higher frequency of obsessive-compulsive disorder, in families of OCD probands compared to the other groups studied. Approximately one third of OCD cases demonstrated a positive family history. These cases also had a significant earlier age of onset than those cases without a positive family history. In addition, most of the tic cases either in relatives or probands, were present in those families with positive family history for OCD. This study supports the hypothesis that OCD and tics are genetically related.

KEY WORDS: Family; obsessive-compulsive; genetic; mexican.

ETUDE FAMILIALE CONTROLLEE DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF.

RÉSUMÉ

Soixante-et-un cas indices avec daignostique de trouble obsessionnel-compulsif et leurs parents de premier degré (n=366), 24 cas-indices avec un épisode de dépression majeur et leurs parents de premier degré (n=200), et 39 sujets sélectionnés dans une tierce institution médicale pour des raisons non-psychiatriques furent évalués dans l'Institut National de Psychiatrie de Mexico.

Il s'agit du premier échantillon de TOCs étudié au Mexique. On a noté une différence selon le sexe et au niveau des types d'obsessions. Dans le groupe des parents des cas-indices avec TOC, un tiers présentait une histoire familiale positive pour TOC. Les cas-indices avec histoire familiale positive pour TOC présentèrent un âge de début significativement plus jeune. Aussi, la majorité des cas de tics se présentèrent dans les familles avec histoire familiale positive pour TOC. Cette étude est en faveur de l'hypothèse selon laquelle le TOC et les tics forment partie du même trouble héréditaire.

MOTS-CLÉ: Familiale; obsessionnel-compulsif; génétique; mexicain.

INTRODUCTION

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) se manifeste par des idées et des pensées persistentes et récurrentes, ou des impulsions qui sont ressenties comme intrusives, répétitives et insensées (obsessions). Les obsessions sont accompagnées de comportements répétitifs intentionnés (compulsions) qui sont perçus comme étant non nécessaires, du moins au début.

Ce trouble, qui fut considéré rare, est maintenant connu pour avoir une prévalence de 2% à 3% (11). Bien que la plupart des études font mention d'une proportion équivalente de la prévalence entre hommes et femmes, il a été remarqué que les hommes présentent les premiers symptômes de la maladie plus tôt que les femmes (11,30,35). Une étude a rapporté une plus grande proportion de femmes atteintes (36).

Les symptômes habituellement apparaissent durant les premières années de l'adolescence ou de la vie adulte, à un âge moyen de 22 ans (10). La fréquence du TOC est significativement plus élevée chez les parents des patients souffrant de TOC que dans l'ensemble de la population générale (26,27,29,35). Cependant, il existe peu d'études bien conçues sur le plan méthodologique concernant l'histoire familiale du TOC (tableau 1). La majorité de ces études reposent sur l'histoire familiale, obtenue de manière indirecte au travers de peu, si ce n'est qu'un seul informant (**méthode de l'histoire familiale**) plus que par des entretiens directs pour identifier les parents affectés (**méthode de l'étude familiale**).

La méthode de l'histoire familiale tend à sous-estimer la fréquence des maladies mentales des parents (2). Malgré cela, toutes ces études, à l'exception de celle de Rosenberg et al. publiée en 1967 (33), ont détecté une augmentation des symptômes obsessionnels parmi les parents de premier degré des cas-indices (sujets au travers desquels se localisent les familles étudiées) comparés aux taux estimés pour la population générale. Beaucoup de ces études n'utilisent pas d'instruments d'entretiens structurés comme ceux qui ont été établis récemment. On peut suggérer que les variations entre taux de prévalence de chaque étude sont en grand partie dues aux différences des définitions cliniques utilisées pour désigner les sujets affectés.

Les études les plus récentes ont utilisé le DIS (Diagnostic Interview Schedule) comme entretien structuré (3,4,25). Quelques-unes suggèrent de plus que la forme familiale du TOC se présente à un âge plus jeune (3,25,35).

Il existe très peu d'études du TOC dans les populations d'Amérique Latine. Durant l'étude épidémiologique des troubles psychiatriques dans la population générale des Etats-Unis (ECA), 10% des individus évalués étaient d'origine latino-américaine, la majorité de ces derniers provenant du Mexique et vivant dans la région de Los Angeles, Californie (11). L'étude comprend une analyse de régression logistique ayant pour but d'estimer les effets des variables démographiques du TOC. La population noire presenta une moindre fréquence du TOC que la population générale. La tendance fut similaire pour les latino-américains bien que dans ce cas la différence ne fut pas significative.

A notre connaissance, aucune étude familiale du TOC n'a été réalisée dans la population latino-américaine.

METHODOLOGIE

Les cas-indices ont été sélectionnés à l'Institut Mexicain de Psychiatrie, (à Mexico), qui est un centre de soins de troisième niveau. Tous les sujets et parents participants (parents de premier degré) ont signé un feuille de consentement. En ce qui concerne les sujets mineurs, le consentement a été donné par le père ou la mère.

Par la suite, nous nous référerons par le terme "parents" aux parents de premier degré des cas-indices.

Dans cette étude ont été évalués trois groupes de familles. Le premier groupe de familles (TOC-I) comprend des familles sélectionnées grâce à un cas-indice de TOC, le second groupe (FED-II) des familles sélectionnées à partir d'un cas-indice présentant un épisode de dépression majeure, et le troisième groupe (MDF-III) des sujets sélectionnés dans une tierce institution médicale, hospitalisés pour des raisons non-psychiatriques, et âgés de plus de 35 ans, à fin d'éviter l'âge de risque des principaux troubles de l'axe I du DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Association Psychiatrique Américaine, 1987). L'étude du troisième groupe n'a pas inclus les parents des sujets.

Une fois les cas-indices des groupes TOC-I et FED-II pré-sélectionnés, leur diagnostique a été confirmé par un des chercheurs (H.N.) au travers d'un entretien structuré (DIS - version espagnole) (6). Tous les diagnostiques pour les sujets adultes ont suivi les critères établis dans le

DSMIIR. Pour l'évaluation des enfants (de 6 à 15 ans), nous avons utilisé l'instrument de détection de psychopathologie (8).

Les parents des sujets des groupes TOC-I et de FED-II furent évalués par deux psychiatres. Dans le groupe MED-III, les sujets furent évalués grâce à l'entretien structuré DIS (version en espagnole).

La méthode de l'étude familiale fut utilisée pour évaluer tous les parents de premier degré disponibles: Lorsque cette information n'était pas disponible, nous avons eu recours à la méthode de l'histoire familiale (2).

Une évaluation clinique additionnelle des cas-indices du groupe TOC-I fut réalisée en utilisant la version espagnole de l'échelle Yale-Brown de Trouble Obsessionnel-Compulsif (18, version originale référence 7) et l'échelle d'évaluation globale de tics et de Tourette (9).

Les données furent complétées par l'information contenue dans les dossiers médicaux, lorsque ceux-ci existaient. Tous les évaluateurs cliniques étaient psychiatres et reçurent une brève formation pour l'application des instruments.

RESULTATS

Description de l'échantillon.

Soixante-dix cas indices que réunissaient les critères du diagnostic de TOC furent recrutés, à partir de 3522 patients psychiatriques de l'Institut (0.5%) durant une période de 36 mois. De ceux-ci, 61 acceptèrent de participer à l'étude familiale. L'intervalle d'âge fut de 16 à 65 ans, avec une moyenne de 36.9 ± 7.5 et avec une proportion de sujets masculins/féminins de 30/40. La moyenne d'années de scolarité fut de 12.2 ± 4.9 , avec un intervalle de 1 à 25 ans. L'âge de début moyen fut de 23 ± 8.6 ans avec un intervalle de 7 à 40 ans. Le score total moyen de l'échelle Y-BOC fut de 24.8 ± 7 , avec une moyenne de la sous-échelle des obsessions de 12.5 ± 3.8 et de 12.5 ± 4.2 pour la sous-échelle des compulsions.

Les autres diagnostics ou conditions comorbides trouvée parmi les cas-indices furent les suivants : 36% de patients avec dépression, 23% de patients avec des signes de détérioration neurologique détectés par des épreuves neuropsychologiques ou électroencéphalogrammes par

ordinateur, 12% présentaient des tics, 10% des patients avaient fait des tentatives de suicide antérieurs, et 7% furent victimes d'abus sexuel durant l'enfance.

On a noté une différence selon le sexe au niveau des types d'obsessions. Les hommes présentaient une plus grande fréquence d'obsessions de type sexuel alors que les femmes présentaient une plus grande fréquence d'obsessions de symétrie ($p < 0.01$, test de Chi au carré avec la correction de Yates). Quarante-vingt-seize pour cent des cas-indices provenaient de parents mexicains, 89% des cas-indices provenaient de parents et de grand-parents mexicains; 95% des cas-indices vivaient dans la zone urbaine de Mexico.

La proportion de parents des cas-indices qui ont passé un entretien direct durant l'étude a été de 20.2% dans le group TOC-I (74 de 366) et de 32% dans le group FED-II (64 de 200). Les parents des cas-indices étaient en grande majorité d'âge adulte (80% dans le group TOC-I et 82% dans le group FED-II). En ce qui concerne les sujets du group MED-III, tous passèrent un entretien direct ($n=39$).

Dans le groupe TOC-I, 19 des 61 cas-indices (31%) présentaient une histoire familiale positive pour TOC, et 11 (18%) une histoire familiale positive pour les tics. En cherchant une relation entre tics et TOC, nous avons trouvé que 8 sujets présentant une histoire familiale positive pour le TOC présentaient aussi des tics et que 7 des 8 cas-indices avec tics et histoire familiale positive pour le TOC avaient aussi une histoire positive familiale pour les tics.

Les cas-indices avec histoire familiale positive pour TOC présentèrent un âge de début significativement plus jeune ($p=0.024$, $t=-2.67$ $gl=25$, $f=1.22$). Aucune autre variable étudiée (âge, sexe, score de Y-BOC, maladie comorbide) n'a été différente entre cas-indices avec ou sans histoire familiale pour TOC.

Les comparaisons entre nos résultats et les chiffres de prévalence de maladie mentale pour la population générale des Etats-Unis (11), en l'absence des mêmes données pour la population mexicaine, sont présentées dans le tableau 2.

La fréquence du TOC chez les parents des cas-indices du groupe TOC-I fut significativement plus grande que celle des parents du groupe FED-II, celle du groupe MED-III et celle rapportée dans la population générale des Etats-Unis. Par ailleurs, les parents des cas-indices du groupe FED-II présentèrent une fréquence significativement plus élevée d'épisodes de dépression majeure que les autres groupes.

Dans les familles du group TOC-I où le père ou la mère avait un diagnostique de TOC, le nombre de frères ou de soeurs affectés était aussi significativement plus élevé (tableau 3).

DISCUSSION

Les bases génétiques du trouble obsessionnel-compulsif ont été peu étudiées à ce jour. La preuve principale du caractère génétique de ce trouble a surgi des études familiales et aussi à un moindre degré de quelques rapports d'études de jumeaux et d'analyses de ségrégation. A ce jour, il n'y a pas eu d'études d'adoption. Cependant des études moléculaires ou de liaison génétique ("linkage") ont débuté.

En ce qui concerne l'information recueillie au travers des études familiales, la grande majorité rapporte une plus grande fréquence de parents avec TOC, en comparaison aux chiffres de la population et aux groupes contrôle (3,4,5,12,13,14,15,16,25,26,29,32,33,34,35).

Malgré les différences méthodologiques de ce type d'étude, seuls deux rapports (16,33) n'ont trouvé aucune augmentation significative dans la fréquence du trouble chez les parents de premier degré des patients avec TOC. Dans notre étude, les données coïncident avec les données de la littérature internationale, et il convient de mentionner que la méthodologie qui a été suivie est considérée comme étant celle de plus grande utilité actuellement.

Les patients avec antécédents familiaux de TOC ont présenté un âge de début du trouble plus jeune que ceux sans antécédents familiaux. Selon la littérature, c'est une caractéristique fréquente des maladies génétiques. Cependant, au contraire des maladies génétiques (20), l'âge de début du TOC n'a pas présenté de corrélation avec le degré de sévérité du trouble.

Enfin, les études de jumeaux, à partir d'échantillons réduits (24,31), sont en majorité en faveur de l'hypothèse selon laquelle le TOC est un trouble qui s'hérite, étant donné que la concordance du diagnostique entre les jumeaux monozygotes est plus fréquente que parmi dizygotes.

En ce qui concerne l'information du mode d'héritage du TOC, au moyen de l'analyse de ségrégation, elle est très réduite. Ce type d'analyse a été réalisé dans des familles sélectionnées au travers de patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette. Elles concluent que le TOC et

les tics formeraient partie du même spectre de maladie et se transmettraient par le mode autosomique dominant avec pénétration réduite (21,22,23). Notre groupe a obtenu des résultats appuyant cette théorie dans une étude qui inclut 24 familles de patients d'apparition du TOC durant l'enfance (19).

Dans l'étude en discussion, cette théorie se trouve renforcée par le fait que le nombre de frères ou de soeurs affectés était significativement plus élevé quand le père ou la mère avait un diagnostic de TOC.

Etant donné que nous essayons de traiter une maladie de fréquence élevée dans la population, il est important de prendre en compte la possibilité non dédaignable de phénotopies (même cadre clinique mais d'éthiologie non génétique).

Dans le futur, il sera important de réaliser ce type d'études contrôlées avec des échantillons plus grand, ou peut-être la meilleure stratégie sera une étude multinationale. Trouver des mesures quantitatives pour le phénotype TOC sera peut être un outil utile pour nous aider à préciser plus correctement le mode de transmission de la maladie.

Avec les données présentées dans ce travail, nous pouvons conclure que le TOC est un trouble familiale, dont les gènes probablement sont les responsables de la fréquence élevée du trouble chez les parents de premier grade dans la population mexicaine.

Tableau I.

Résumé des études familiales du trouble obsessionnel-compulsif

Etude	Patients parents		Méthod	Affectés	
	No.	No.		Parents	Frères-Socurs
Lewis,1936	50	306	Histoire familiale	37%	21%
Brown,1942	40	96	Histoire familiale	8%	7%
Rudlin,1953	130	589	Questionnaire	5%	7%
Kringlin,1965	91	182	Questionnaire	20%	7%
Lo,1967	88	485	Non disponible	8%	5%
Rosenberg,1967	144	547	histoire familiale	0.5%	0.5%
Rasmussen,1986	44	88	histoire familiale	5%	—
Pitman,1987	16	24	histoire familiale	8%	8%
McKeon,1987	50	149	Entretien direct	0.7%	0.7%
Swedo,1989	70	—	Entretien direct	25%	—
Riddle,1990	20	36	Entretien direct	11%	—
Lenane,1990	46	145	Entretien direct	17%	5%
Black,1992	32	—	Entretien DIS	16%	—
Bellodi,1991	92	266	Entretien DIS	3%	—
Pauls, 1995	100	466	DIS et KSADS	100%	—

Tableau II.

Fréquence des Troubles Psychiatriques dans les familles de cas-indices avec TOC, dépression majeure et patientes contrôles sans troubles psychiatriques.

	TOC n=366	Dépression Majeure n=200	Contrôles n=39	Population Général —
TOC	7.9%**	0.5%	1.9%	1.8%
TICS	3 %	0.5%	0.9%	10 %
ALCOHOL	5.2%	6.0%	4.9%	3 %*
DEPRESSION	5.2%	12.0%**	2.9%	8 %
SCHIZOPHRENIE	1.9%	2.0%	0.9%	1 %
ANXIETE	1.5%	2.0%	0.9%	4.5%
AUTRES	5.6%	2.0%	1.9%	—

* Ces chiffres proviennent de la population générale mexicaine (Encuesta Nacional de Adicciones, Medina-Mora M, 1992.); Ces chiffres proviennent de l'étude ECA (Kamo et al. 1987).

** ($p < 0.05$, Chi square test)

Tableau III.

Familles	(n)	Total frères-soeurs affectés (%)
Normal x Normal	51	193/4 (2%)
Normal x Affecté	10	51/15 (29%)*
Total	61	244

* $p < 0.01$ (test de chi au carré correction de Yates)

REFERENCES

- (1) American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (third edition-revised). DSM-III-R. 1987
- (2) Andreasen N, Endicott J, Spitzer R, Winokur G. The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 1229-35.
- (3) Bellodi L, Sciuto G, Diaferia J, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. 1991. *Psychiatric Res.* 42; 111-120.
- (4) Black D, Noyes R, Goldstein R, Blum N. A family study of Obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 362-368.
- (5) Brown FW. Heredity in the psychoneuroses. *Proc R Soc Med* 1942; 35: 785-790.
- (6) Caraveo J, González C, Ramos L. Concurrent Validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 1991; 13(1); 63-77.
- (7) Goodman W, Price L, Rasmussen S, et. al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.
- (8) Gómez M, Rico H, Caraveo J, Guerrero G. Validez de un instrumento de tamizaje en niños (RQC). *Anales del IMP* 1993;4: 204-8.
- (9) Harcher H. Development of tics and tourettes scale. *J Am Acad Child Psych* . 1984; 23;(29) 153-160.
- (10) Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med* 1989; 321:8; 539-41.
- (11) Karno M, Golding J, Sorenson S, Burnam M. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 45: 1094-9.
- (12) Kringlen E. Obsessions neurotics: A long term follow up. *Br J Psychiatry* . 1995; 111: 709-722.
- (13) Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* .1990; 3: 407-412.
- (14) Lewis AJ. Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* . 1936; 29: 325-336.
- (15) Lo WH. . A follow up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*. 1967; 113: 823-832.
- (16) Mc Keon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* . 1987; 151: 528-534.
- (17) Medina-Mora ME, Rascon M, Tapia R, Mariño M, Juarez F, Villatoro J, Caraveo J, Gomez M. Trastornos emocionales en una población urbana mexicana. *Anales del IMP*. 1992; 3: 48-55
- (18) Nicolini H, Kuthy I, Hernández E, Cortés J, González H, Bauer J. Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno Obsesivo-compulsivo. *Anales del IMP*. 1991; 3: 25-8.
- (19) Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA. Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus* 1991; 1(1); 25-28.

- (20) Ott J. Analysis of human genetic linkage. Johns Hopkins University Press., USA. 1992.
- (21) Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Dettlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 1091-3.
- (22) 1- Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. N Eng J Med 1986; 315: 993-7.
- (23) 2- Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 1180-2.
- (24) Pauls D. The genetics of obsessive compulsive disorder and gilles de la Tourette's syndrome . Psychiatric Clinics of North America. 1992; 15(4); 759-766.
- (25) Pauls D, Alsobrook J, Phil M, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A Family study of obsessive compulsive disorder.. Am J Psychiatry. 1995; 152; 76-84.
- (26) Pitman R, Green R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1987; 144: 1166-71.
- (27) Rapoport J, Swedo S, Leonard H. Childhood obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992; 53[4,suppl: 11-16.
- (28) Rapoport J. Recent Advances in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology. 1991; 5: 1-10.
- (29) Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1986; 143: 317-22.
- (30) Rasmussen S, Eisen J. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1990; 51(2) suppl: 10-14.
- (31) Rasmussen S. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. Ann Clin Psychiatry 1993; 5: 241-247.
- (32) Riddle MA, Seahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry . 1990; 29: 766-772.
- (33) Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. Brit J Psychiatry. 1967; 113: 405-413.
- (34) Rudlin E. Ein Beitrag zur frage der Zwangskrankheit insbesondere ihre hereditären Beziehungen. Arch Psychiatr Nervenkr . 1953; 191: 14-54.
- (35) Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 335-41.
- (36) Weissman M. The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. J Psychiat Res 1988; 22 Suppl 1:99-114.

SHORT REPORT

DRD2 TaqI-A POLYMORPHISM IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER¹

H. Nicolini*, B. Camarena*, B. Orozco*, C. Cruz*, F. Páez*, D. Sidenberg*, K. Weissbecker+*, and J. R. De la Fuente**

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

** Secretaría de Salud, México.

*+ Dept. Biometry and Genetics, Louisiana State University, Medical Center. USA.

Reprints Requested: Dr. H. Nicolini, Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica PUIS-IMP
Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, Col. Sn Lorenzo Huipulco,
México D.F. 14370. México. Phone: (525) 573-2437 Fax: (525) 513-3722

Submitted to Psychiatric Genetics

Running title: Association study between DRD2 and Obsessive Compulsive Disorder

Key words: Dopamine, dopamine D2 receptor gene, Obsessive compulsive disorder, association study, RFLP, genotype.

¹This study was financed by grant 1396-M9206 from CONACyT

ABSTRACT

The dopamine system has for many years been suspected to be involved in the pathophysiology of psychosis. In particular, it has been hypothesised that the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is implicated in the etiology of obsessive-compulsive disorder (OCD). The authors investigated the distribution of the DRD2 TaqI-A system polymorphism in a Mexican population of 67 OCD patients and 54 healthy individuals. Results did not support an association between the DRD2 TaqI-A polymorphism and OCD. However, there was a small increase in the number of OCD patients homozygous for A2A2. This result suggests a contribution of DRD2 to the pathophysiology of OCD.

DRA. D. SLDENBERG
67 McGillivray Ave.
Toronto, Ontario
CANADA M5M 2Y3

INTRODUCTION

Segregation analysis, family, and twin studies provide evidence for a genetic basis of obsessive-compulsive disorder (OCD) (Black *et al.*, 1992; Bellodi *et al.*, 1992; Nicolini *et al.*, 1991a; Pauls *et al.*, 1992, 1995; Rasmussen, 1993). The etiology of this heterogeneous condition remains unknown. A relationship between OCD and Tourette's syndrome (TS) has been suggested by Pauls *et al.* (1981, 1986a, 1986b, 1992, 1995). They proposed that OCD and chronic motor tics are different phenotypes expressed by the same autosomal dominant gene. Pharmacological, co-morbidity and clinical investigations suggest dopaminergic involvement in OCD (Swedo and Leonard, 1994; Pauls *et al.*, 1981, 1986a, 1986b; Leonard *et al.*, 1992; Marazziti *et al.*, 1992; Rapoport *et al.*, 1992; Insel *et al.*, 1983). Catalano *et al.* (1994) determined that the dopamine D3 receptor gene did not confer susceptibility to OCD and TS. Brett *et al.* (1995) excluded the 5HT1A serotonin neuroreceptor and tryptophan oxidase genes in a large British kindred multiply affected with TS and OCD.

Attention has now focused on the dopamine D2 receptor (DRD2) as a candidate gene for OCD since Blum *et al.* (1990, 1991, 1993) reported a higher prevalence of the DRD2 TaqI-A1 restriction fragment length polymorphism (RFLP) in alcoholics. Alleles in both the 5' and 3' region of DRD2 gene were found to associate with severe alcoholism (Blum *et al.*, 1993). This finding, however, has produced equivocal results in other populations. Gelernter *et al.* (1991, 1993a), Parsian *et al.* (1991), Turner *et al.* (1992), Baron (1993), Pato *et al.* (1993), Gejman *et al.* (1994), Suarez *et al.* (1994) and Geijer *et al.* (1994, 1995) did not support the involvement of D2 in alcoholism while Nobel (1993), Nobel and Paredes (1993), Nobel *et al.* (1994a), and Arinami *et al.* (1993) found an association between severity of alcoholism and the A1 allele. Furthermore, Nobel *et al.* (1993a) found the polymorphic pattern of the DRD2 receptor and its differential expression of receptor suggestive of involvement in at least one subtype of severe alcoholism. In 1995, Blum *et al.* reappraised the work of Geijer *et al.* (1994) and concluded that the DRD2 gene was involved in severe alcoholism.

Data are accruing which implicate DRD2 in substance use disorders other than alcoholism (Nobel 1993; Noble and Paredes 1993). Comings *et al.* (1994) found a highly significant association between multiple substance abuse and the presence of the DRD2 TaqI-A1 allele. Variants of DRD2 contribute to inter-individual differences in vulnerability to alcohol and polysubstance abuse (Uhl *et al.*, 1994). Noble *et al.* (1993b) found a strong

association of minor alleles of DRD2 with cocaine. A minor allele of the DRD2 gene is also believed to confer a subtype of obesity (Noble *et al.* (1994b). Moreover, Nobel *et al.* (1994c) found cigarette smokers demonstrated a significantly higher prevalence of the A1 allele.

Other studies have sought associations of the DRD2 polymorphism with other psychiatric disorders, particularly TS. To date, there is no evidence of positive linkage of TS with the DRD2 gene (Devor *et al.*, 1992a; Gelernter *et al.*, 1993b, 1994; Pakstis *et al.*, 1991). However, an excess of the TaqI-A1 DRD2 allele has been associated with TS (Comings *et al.*, 1991, 1995; Devor *et al.*, 1992b). Association analysis of DRD2 in TS using the haplotype relative risk method (Nothen *et al.*, 1994) and the reappraisal of Comings *et al.* (1991) and Comings (1992) by Gelernter *et al.* (1995) did not support DRD2 as a modifying gene of TS.

In this report, we investigate the possibility of an association between the TaqI-A DRD2 system RFLP and OCD.

METHODS

DRD2 TaqI-A allele system genotypes of a group of 54 healthy individuals (34 men and 20 women) were compared with those of 67 OCD patients (29 men and 38 women). All subjects were unrelated. The mean age for the controls was 36.4 ± 11.4 years (range, 20-74 years). The mean age of the OCD subjects was 32.3 ± 10.8 (range, 16-63 years). The healthy individuals were screened for alcoholism and other psychiatric disorders. The OCD patients met the DSM-III-R diagnostic criteria for OCD after structured clinical interviews (Caraveo *et al.*, 1991). Family histories were collected for probands and have been reported elsewhere (Nicolini *et al.*, 1993). Additional clinical evaluations of probands were performed using the Spanish version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Nicolini *et al.*, 1991b). The parents and grandparents of all subjects were of Mexican origin (by self-report).

The DRD2 TaqI-A allele system was typed as described by Cruz *et al.*, (1995), using the pHD2BamH11.7 probe (kindly provided by D.K. Grandy, Vollum Institute of Biomedical Research, Oregon Health Sciences University, Portland, OR). Alternatively, the DRD2 TaqI-A polymorphic site was amplified by polymerase chain reaction (PCR) using primers and amplification conditions described by Grandy *et al.* (1993). Genotypes obtained by these methods showed a concordance of 100%.

RESULTS

DRD2 TaqI-A genotypes and allele frequencies in the OCD and control groups are presented in Table 1. The control and OCD groups show no significant differences in A1 and A2 allele frequencies. There is a slight but non-significant increase in the number of A2A2 homozygous individuals in the OCD group compared to the control group ($2 \times 3 \chi^2 = 69.07$; $p = 0.0001$). However, when A1A1 and A1A2 frequencies are combined for each group, the specific comparison between the OCD group A2A2 with the three other genotypes shows only a slight tendency towards significance ($2 \times 2 \chi^2 = 3.3$; $p = 0.069$; odds ratio = 2.44, 95% confidence interval of 1.03-5.83).

DISCUSSION

These findings do not support an association between the DRD2 TaqI-A polymorphism and OCD. However, there was a slight non-significant increase of A2A2 homozygotes within the OCD group. This finding is consistent with the report of Comings *et al.* (1991) who reported an increase in the frequency of the TaqI-A1 allele in various psychiatric disorders including Tourette's Syndrome, attention deficit disorder, autism, alcoholism and post-traumatic stress disorder. They proposed that DRD2 could act as a modifying gene that interacts epistatically with another locus giving higher susceptibility for an inter-related spectrum of compulsive-addictive-affective disorders.

Ethnic and racial differences in allele frequencies combined with various compositions of comparison groups may result in the detection of a spurious population association. There are significant variations in DRD2 TaqI-A1 allele frequencies among populations (Barr and Kidd, 1993). Mexicans are ethnically diverse. In order to decrease the effects of ethnic heterogeneity, all subjects in this study were third generation Mexicans. The use of parents of affected individuals as controls, the haplotype relative risk method (Falk *et al.*, 1987; Ott, 1989; Knapp *et al.*, 1993), could overcome the statistical bias in the control group that has confounded previous genetic association studies. Given the slight tendency for an excess of A2A2 homozygous OCD patients shown by our data, it is still valid to pursue this association in future studies.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. P Seeman, Ms. WE Parris and Dr. CM Hageman for their valuable comments.

Table I. DRD2 TAQI-A system allele frequencies in OCD patients and controls.

Group	N	A1 (%)	A2 (%)	A1A1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	A1A1 + A1A2 (%)
OCD	67	59 (44)	75 (56)	14 (20.9)	31 (46.3)	22 (32.8)	45 (67.2)
Control	54	57 (53)	51 (47)	12 (22.2)	33 (61.1)	9 (16.7)	45 (83.3)

REFERENCES

Arinami T, Itokawa M, Komiyama T, Mitsushio H, Mori H, Mifune H, Hamaguchi H, Toru M (1993). Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. *Biological Psychiatry* 33(2), 108-14.

Baron M (1993) Alcohol population substantiated. The D2 dopamine receptor gene and alcoholism: a tempest in a wine cup? *Biological Psychiatry* 34(12), 821-3.

Barr CL, Kidd KK (1993) Population frequencies of the A1 allele at the Dopamine D2 receptor locus. *Biological Psychiatry* 34(4), 204-9.

Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E (1992) Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Research* 42(2), 111-20.

Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, Blum N (1992) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49(5), 362-8.

Blum K, Nobel EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB (1990) Allelic association of human D2 receptor gene in alcoholism. *Journal American Medical Association* 263(15), 2055-60.

Blum K, Nobel EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlach F, Sheffield D, et al. (1991) Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 8(5), 409-16.

Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Ozkarayoz T, Fitch RJ, Wood R, Finley O, Sadlak F (1993) Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor Taq1B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol* 10(1), 59-67.

Blum K, Sheridan PJ, Wood R, Braverman ER (1995) Dopamine D2 receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics: a reappraisal. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 245(1), 50-2.

For Arch. Psychiatry

Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HM (1995) Exclusion of 5HT1A serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's Syndrome, Chronic Motor Tics and Obsessive-compulsive behavior. *American Journal of Psychiatry* 152(3), ~~430-47~~.

Am. J. Psychiatry 152: 430-47

Caraveo J, González C, Ramos L (1991) Concurrent Validity of the DIS Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic Journal Behavioral Sciences* 13(1), 63-77.

Catalano M, Suito G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L (1994) Lack of association between Obsessive-compulsive Disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. *American Journal of Medical Genetics* 54(3), 253-5.

Am. J. Med. Genet.

Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shabbahrami B, Tost D, Knell E, Kocksis P, Baumgarten R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, MacMurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysia R, Flanagan SD (1991) The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Journal American Medical Association* 266(13), 1793-1800.

JAMA

Comings DE (1992) The D2 dopamine receptor and Tourette's syndrome. *Journal American Medical Association* 267, 652.

JAMA

(5)

Comings DE, Muhleman D, Aln C, Gysin R, Flanagan SD (1994) The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence* 34(3):175-80.

Comings DE (1995) Dopamine D2 receptor and Tourette's syndrome. *Archives of Neurology* 52(5), 441-3.

Cruz C, Camarena B, Mejía J, Pérez F, Eroza V, De la Fuente JR, Kersenovich D, Nicolini H (1995). Dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Archives Medical Research*, (México). In press.

Devor EJ (1992a). Linkage studies in 26 St. Louis families. Present status and pursuit of adjunct strategy. *Advances in Neurology* 58, 181-7.

Devor EJ (1992b). The D2 Dopamine receptor and Tourette's syndrome *Journal American Medical Association* 267(5), 651; discussion 652

Falk CT, Rubinstein P, (1987) Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Annals of Human Genetics* 51(Pt3) 227-33.

Gejman PV, Ram A, Geleruter J, Friedman E, Cao Q, Pickar D, Blum K, Noble EP, Kranzler HR, O'Malley S *et al.* (1994) No structural mutation in the dopamine D2 receptor gene in alcoholism or schizophrenia. Analysis using denaturing gradient gel electrophoresis. *Journal American Medical Association* 271(3), 204-8.

Geijer T, Neiman J, Rydberg U, Gyllander A, Jönsson E, Sedvall G, Valverius P, Tengblad L (1994) Dopamine D2 receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 244, 26-32.

Geijer T, Jonsson E, Neiman J (1995) Comment to "Dopamine D2 receptor gene polymorphisms in Scandinavian chronic alcoholics: a reappraisal". *European Archives of Psychiatry and Neuroscience* 245, 53-54.

Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Kystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK (1991) No association between an allele on the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *Journal American Medical Association* 266(13), 1801-7.

Gelernter J, Goldman D, Risch N (1993a) The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal [see comments] *Journal American Medical Association* 269(13), 1673-7.

Gelernter J, Kennedy JL, Grandy DK, Zhou QY, Civelli O, Pauls DL, Pakstis A, Kurlan R, Sunahara RK, Niznik HB, et al. (1993b) Exclusion of close linkage of Tourette's syndrome to D1 dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry* 150(3), 449-53.

✓ Gelernter J, Pauls DL, Leckman J, Kidd KK, Kurlan R (1994) D2 dopamine receptor alleles do not influence severity of Tourette's Syndrome. Results from four large kindreds. *Archives of Neurology* 51(4), 397-400.

✓ Gelernter J, Leckman J, Pauls d, Kidd KK, Kurlan R (1995) Dopamine D2 Receptor and Tourette's Syndrome. *Archives of Neurology* 52, 442-3

Grandy DK, Zhang Y, Civelli O (1993) PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Human Molecular Genetics* 2(12), 2197.

Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kilts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder: a double blind trial of clomipramine and clorgyline (1983) *Archives of General Psychiatry* 40, 605-12.

Knapp M, Seuchter SA, Baur MP (1993) The Haplotype-relative-risk (HRR) method for analysis of association in nuclear families. *American Journal of Medical Genetics* 52(6), 1085-93.

Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL (1992) Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7- year followup of 54 obsessive-compulsive children. *American Journal of Psychiatry* 149(9), 1244-1251.

Marazzitti D, Hollander E, Lensip P, Ravagli S, Cassano GB (1992) Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Research* 42(1), 41-51.

Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA (1991a). Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus Journal* 1(1), 25-8.

Nicolini H, Kuthy I, Hernández E, Cortés J, González H, Bauer J (1991b). Translation and reliability of the Spanish version of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Anales del IMP* 3, 25-8.

Nicolini H, Sánchez de Carmona M, Weissbecker K (1993) Family study of obsessive-compulsive disorder on a Mexican population. *Archives of Medical Research* 24(2), 193-8.

Noble EP (1993) The D2 dopamine receptor gene: A review of association studies in alcoholism. *Behaviour Genetics* 23(2), 199-29. *Behav Genet*

Noble EP, Paredes A (1993) Recent developments in alcohol molecular biology and behavior. *Recent Developments in Alcoholism* 11, 345-62.

Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ (1993a) Allelic association of the D2 receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry* 48(7), 648-54.

Arch Gen Psychiatry

Noble EP, Blum K, Khalsam E, Ritchie T, Montgomery A, Wood R.C, Fitchie, RJ, Ozkarajoz T, Sheridan PJ, *et al.* (1993b) Allelic association of the D2 receptor gene with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 33(3), 271-85.

Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, Ritchie T, Bohlman MC, Guth P, Sheridan PJ, Montgomery A, Heinzmann C, Sparkes RS *et al.* (1994a) D2 dopamine receptor TaqI A alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. *Alcohol & Alcoholism* 29(6), 729-44.

Noble EP, Ritchie T, Synulko Bohlman MC, Noble LA, Zhang Y, Sparkes RS, Grandy DK (1994b) D2 dopamine receptor gene and obesity. *International Journal of Eating Disorders* 15(3), 205-7.

Noble EP, St. Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St. Jeor SC, Fitch RJ, Brunner RL, Sparkes RS (1994c) D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Medical Hypotheses* 42(4), 257-60.

Nothen MM, Hebebrand J, Knapp M, Hebebrand K, Camps A, van Gontard A, Wetke-Schafer R, Lisch S, Cechon S, Poustka F, *et al.* (1994) Association analysis of the dopamine D2 receptor in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *American Journal of Medical Genetics* 54(3), 249-52.

Ott J (1989) Statistical properties of the haplotype relative risk. *Genetic Epidemiology* 6(1), 127-30.

Pakstis AJ, Heutink P, Pauls DL, Kurlan R, van der Wetering BJ, Leckman JF, Sankuyl LA, Kidd JR, Breedveld GJ, Castiglione CM *et al.* (1991) Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. *American Journal of Human Genetics* 48(2), 281-94.

Parsian A, Todd RD, Devor EJ, O'Malley KL, Suarez BK, Reich T, Cloninger CR, (1991) Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Archives of General Psychiatry* 48(7): 655-63.

Pato CN, Maccardi F., Pato MT, Verga M, Kennedy JL (1993) Review of ^{the} putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism; a meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics* 48(2), 78-82.

Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. *Archives of General Psychiatry* 38(10), 119-93.

Pauls DL, Leckman JF (1986a) The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviours. Evidence for autosomal dominant transmission. *New England Journal of Medicine* 315, 993-7.

Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ (1986b) Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 43, 1180-2.

Pauls DL. (1992) The genetics of obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatric Clinics of North America* 15(4), 759-66.

Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J (1995) AF Family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 152(1), 76-84.

Rapoport JL, Swedo SE, Leonard HL (1992) Childhood obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 53[suppl], 11-16.

Rasmussen SA (1993). Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Annals Clinical Psychiatry* 5(4), 241-7.

Suarez BK, Parsian A, Hampe CL, Todd RD, Reich T, Cloninger CR (1994) Linkage disequilibrium at the D2 dopamine receptor locus (DRD2) in alcoholics and controls. *Genomics* 19(1), 12-20.

Swedo SE, Leonard HL (1994) Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 55[suppl], 32-7.

Turner E, Ewing J, Shilling P, Smith TL, Irwin M, Schuckit M, Kelsoe JR (1992) Lack of association between an RFLP near the D2 dopamine receptor gene and severe alcoholism. ~~Biological~~ *Psychiatry* 31(3), 285-90.

Uhl G, Blum K, Noble E, Smith S. (1994) Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends in Neuroscience* 16(3), 83-8.

TINS

5HT2a and DRD3 Genes in obsessive compulsive disorder.

Nicolini Humberto+, Camarena Beatriz+, Orozco Benilde+, Cruz Carlos+, De la Fuente Juan Ramón++, Sidenberg D+, King Nicole*, Kennedy James*.

+ División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

++ Secretaría de Salud, México.

*** The Clarke Institute of Psychiatry, Toronto, Canada.**

Reprints Requested: Dr. H. Nicolini, Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica PUIS-IMP, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, col. Sn Lorenzo Huipulco, México D.F. 14370. México.

Submitted to: Molecular Psychiatry.

ABSTRACT

We conducted an allelic association study of the serotonin 5HT2a receptor and dopamine DRD3 receptor genes polymorphisms, in obsessive-compulsive disorder (OCD). Sixty three patients with OCD and 54 controls with no psychiatric diagnosis were genotyped.

There were not statistical significant differences in allele frequency or genotype distribution between OCD patients and controls for both polymorphisms tested (5HT2a and DRD3).

OCD patients were also analysed, based on age of onset, severity, family history and tics comorbidity. OCD patients with positive family history had a significant lower frequency of allele 2 of the DRD3 gene polymorphism compared to those OCD patients without family history ($\chi^2=4.05$; $p=0.04$). There was not any other variable associated with either genotypes.

We conclude that neither 5HT2a or DRD3 genes polymorphisms confer an increased susceptibility to OCD. The association found between allele 2 of the DRD3 gene with positive family history, could indicate a genetic marker for the disease. However, this finding should be studied further and in a larger sample size.

KEY WORDS

DNA, Obsessive-compulsive, serotonin, dopamine, 5HT2a, DRD3, Genes.

INTRODUCTION

Genetic factors have been suggested as part of the etiology of Obsessive-compulsive disorder (OCD). This evidence has been gathered from family, twin and segregation analysis studies (Rasmussen and Tsuang 1986, Pauls et al. 1992, 1995). There have been no adoptive studies in OCD and linkage studies have just begun. There are several reports showing familial aggregation in OCD (Lewis, 1936; Brown, 1942; Rudlin, 1953; Kringlen, 1965; Lo, 1967; Rosenberg, 1967; Rasmussen, 1986; Pitman, 1987; McKeon, 1987; Swedo, 1989; Riddle, 1990; Lenane, 1990; Black, 1991; Bellodi, 1991 and Pauls, 1995). However, the majority of these earlier studies relied on family history rather than direct interview to identify affected relatives and even some of the older studies lacked the structured interview instruments and consistent diagnostic criteria that have been established in recent years. Nevertheless, all but two of these studies (Rosenberg et al. 1967, and McKeon, 1987) found a significant increase in obsessional traits, and OCD among the first degree relatives of probands when compared to the rates estimated for the general population.

Twin studies have been reviewed elsewhere (Pauls, 1992, Rasmussen, 1993). The conclusion from these data is that some twin studies support the hypothesis that there is a heritable factor for OCD. However, there is too some data which do not. The discrepancies between studies may be due to limited sample sizes or differences in diagnostic criteria or thresholds.

Segregation analysis studies have been performed in families ascertained through Tourette Syndrome (TS) probands, and have suggested that OCD, TS and Chronic Motor Tics/CMT are different phenotypes expressed by the same autosomal dominant gene (Pauls et al. 1981, 1986a, 1986b). We have consistent segregation analysis data using OCD patients as probands (Nicolini et. al. 1991a).

To our knowledge there are few reports of molecular DNA studies on OCD. One of them by Novelli et al. 1994, studied the structure of three exons of the dopamine receptor D2(DRD2) gene in OCD, finding no relationship. Catalano et al.(1994) found that dopamine receptor D3 does not contribute to an increased susceptibility to suffer either OCD or TS. Brett et al. (1995) excluded linkage for OCD with two serotonergic genes (5HT1a receptor and triptophan oxygenase enzyme genes) in an extended pedigree with several OCD and TS affected subjects. Comings et al. (1991) reported an increased frequency of the A1 allele of the dopamine receptor D2 in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Tourette's syndrome (TS), autism and alcoholism. This author proposed that rather than being distinct genes each causing a psychiatric disorder, there may be relatively few, but common, major genes or modifying genes predisposing for an inter-related spectrum of impulsive-compulsive-addictive-aggressive-affective disorders. Other dopaminergic system genes have been evaluated in Gilles de la Tourette patients (GTS). Although, so far there are not positive Linkage or association studies in GTS (Gelernter et al. 1993; Pakstis et al. 1991)

OCD has become a treatable disorder with a diversity of pharmacological agents, specially those with potent serotonin transport inhibiting properties (STIP) (Greist et al. 1990). This fact along with the genetic relationship with TS makes serotonergic and dopaminergic system genes suitable candidates underlying the etiology of OCD.

MATERIALS AND METHODS

Probands were ascertained from the Mexican Institute of Psychiatry in México City. The Institute is a tertiary health care facility. All, out and inpatients who met DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987) for OCD were considered as probands (n=64).

Diagnoses were based on the results of a structured interview (DIS-spanish version) (Caraveo, 1991) of the probands, as well as on a clinical evaluation of an experienced Psychiatrist. Family

history was collected on each proband and has been reported elsewhere (Nicolini, 1993). Additional clinical evaluation of probands was performed using the spanish version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Nicolini, 1991b). All the interviewers were psychiatrists who received a training course on the use of these evaluation instruments.

In addition, the data were supplemented by information from medical records when available.

The controls were medically ill (non-psychiatric) patients, from a general hospital, who were screened out for alcoholism and other psychiatric disorders (n=54). Clinical interviews were based on the DIS-spanish interview. All subjects were unrelated.

DNA Analysis. After informed consent was obtained venous blood samples, anticoagulated with ACD, were drawn from all the patients and all the controls. DNA was then extracted as described in Kawasaki et al.(1990). The human DRD3 receptor contains a polymorphic site in the first exon that gives rise to a glycine to serine substitution in the N-terminal extracellular domain, and resulting in the creation of a MspI restriction enzyme site in the DNA. A 462 bp DNA fragment was amplified by polymerase chain reaction (PCR) as described by Lannfelt et al., 1992. The digested DNA was subjected to 8% denaturing polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE), and visualized with ethidium bromide. The 5HT2A gene was also analysed by PCR amplification as described by Warren et al.(1993). Digestion of the 372 bp PCR product with restriction enzyme MspI yields a 372 bp band for allele 1, and 156 and 216 bp bands for allele 2. The digestion products were analyzed in 2 % agarose gel.

RESULTS

We compared the DRD3 and 5HT2A genotypes of a group of 54 healthy individuals (34 men and 20 women) with those of 63 OCD patients (28 men and 35 women). The mean age for the controls was 36.3 ± 11.6 (range 20-74 years). The mean age of the OCD subjects was 32.4 ± 11.2 (range 16-63 years). Genotypes and allele frequencies for DRD3 and 5HT2a genes in OCD

patients and controls are presented in Table 1 and in table 3.

A standard Chi-square test does not reveal any statistically significant association between the disease and both genotypes.

Analyzing DRD3 data under the hypothesis of a difference between homozygous and heterozygous states as Crocq et al suggested (1992), did not reveal any statistically significant association (Table 2).

Also, OCD alleles were compared based on family history, age of onset, severity and presence of tics (Table 4). When compared those OCD patients with family history versus non family history, it showed a statistically significant ($\chi^2=4.05$, $p=0.04$) difference in DRD3 allele frequency.

DISCUSSION

The serotonergic system has been shown by several investigators to be involved in causing behavioral symptoms in patients with OCD (Zohar et al., 1987; Hollander et al., 1988, 1992; Pigott et al., 1991). Inayama et al. (1994) reported an association between schizophrenia and this marker on Japanese population. Afranz et al. (1995) recently showed, that allelic variation of the 5-HT_{2A} gene may be involved in the response to clozapine in schizophrenia patients. Cook et al. (1994) suggested 5-HT_{2A} receptor gene, like a good "candidate gene" in depression and autism. The serotonin 5HT_{2A}-receptor gene polymorphism was genotyped in 64 OCD patients. We did not observe any significant difference between 5-HT_{2A} and OCD patients in comparison with healthy controls. Neither, the comparison between the different subgroups of OCD patients showed an association for the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism. Our results do not support the hypothesis that 5HT_{2a} molecular genetic polymorphism gives a risk in OCD.

In this study, we also compared a group of OCD patients and controls for the DRD3/MscI polymorphism, which creates an amino acid change in the coding region of the D3 receptor. We

did not find any evidence for an association between OCD patients and controls. The allele frequencies for the MscI polymorphism in our study were similar to other populations (Crocq et al., 1992, Jonsson et al. 1993, Yang et al., 1993, Nanko et al., 1993). The frequency among controls of allele 1, was 0.60 and OCD patients had a frequency of 0.59. These alleles frequencies were equal to that found in French schizophrenics (Crocq et al., 1992). This same author (Crocq et al., 1993) suggested an excess of homozygous, for schizophrenic patients. However, this positive result has not been confirmed from other studies (Jonsson et al., 1993; Nothen et al., 1993). We did not find an excess of homozygous in OCD patients. Neither, we did not find positive associations among any DRD3 allele in the OCD patients, and the presence of tics, severity or age of onset. However, we found a different allele distribution between those OCD patients with family history versus those without it ($\chi^2=4.05$, $p=0.044$). This result could indicate that the DRD3 gene could be conferring a higher genetic risk for the disease. Nevertheless, this finding has to be replicated.

did not find any evidence for an association between OCD patients and controls. The allele frequencies for the MscI polymorphism in our study were similar to other populations (Crocq et al., 1992, Jonsson et al. 1993, Yang et al., 1993, Nanko et al., 1993). The frequency among controls of allele 1, was 0.60 and OCD patients had a frequency of 0.59. These allele frequencies were equal to that found in French schizophrenics (Crocq et al., 1992). This same author (Crocq et al., 1993) suggested an excess of homozygous, for schizophrenic patients. However, this positive result has not been confirmed from other studies (Jonsson et al., 1993; Nothen et al., 1993). We did not find an excess of homozygous in OCD patients. Neither, we did not find positive associations among any DRD3 allele in the OCD patients, and the presence of tics, severity or age of onset. However, we found a different allele distribution between those OCD patients with family history versus those without it ($\chi^2=4.05$, $p=0.044$). This result could indicate that the DRD3 gene could be conferring a higher genetic risk for the disease. Nevertheless, this finding has to be replicated.

REFERENCES

- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (third edition-revised). DSM-III-R. 1987
- Bellodi L, Sciuto G, Diaferia J, Ronchi P, Smeraldi E (1991) Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Res* 42: 111-120.
- Benjamin J, Li L, Paterson C, Greenberg B, Murphy DL, Hamer D. Dopamine D4 receptor gene associations with normal personality traits. *Psychiatric Genetics* 1995; vol 5 suppl 1: s36.
- Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, Blum N (1992): A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49: 362-368.
- Brown FW (1942), Heredity in the Psychoneuroses. *Proc R Soc Med* 35:785-790.
- Caraveo J, González C, Ramos L (1991): Concurrent Validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 13(1): 63-77.
- Comings DE (1990): Tourette Syndrome and Human behavior. Duarte Calif: 1st ed. Hope Press.
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocksis P, Baumgarten R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, Macmurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysin R, Flanagan SD (1991): The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266:1793-1800.
- Devor et al., 1990; Complex Segregation Analysis of Gills de la Tourette syndrome; Further evidence for a major locus mode of transmission. *Am J Hum Genet.* 1984; 36: 704-709
- Gerlenter J. DRD4 alleles are associated with tourette syndrome. *Psychiatric Genetics* 1995; vol 5 suppl 1: s20.
- Glowinski J, Tassi JP, Thery AM (1984): The mesocortical-prefrontal dopaminergic neurons. *Trends Neurosc* 7: 415-418.
- John SW, Weitzer G, Rozen R, Scriver CR (1991) A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acid Res* 19:408.
- Kringlen E, (1965). Obsessions neurotics: A long term follow up. *Br J Psychiatry* 111: 709-722.
- Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL, (1990). Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 3: 407-412.
- Leonard H, Lenane M, Swedo S, Rettew D, Gershon E, Rapoport J. Tics and Tourette's disorder: a 2 to 7 year follow up of 54 obsessive-compulsive children (1992): *Am J Psychiatry* 149: 1244-1251.
- Lewis AJ, (1936). Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* 29: 325-336.

Inayama A, Yoneda H, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, Koh J, Kuroda K, Higashi H, Asaba H and Sakai T. (1994). An association between schizophrenia and a serotonin receptor DNA marker (5HT₂). *Neuropsychopharmacology*, 1(3S-2), 195-217.

Jonsson E, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G. (1993). Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D₃ receptor gene. *Acta psychiatrica Scand*. 87:345-349.

Kawasaki ES. (1990). Sample preparation from blood, cells and other fluids: In PCR protocols: A guide to methods and applications. Eds. Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ. (Academic Press, Inc., San Diego, 1990, 156-152.

Kringlen E. (1965). Obsessions neurotics: A long term follow up. *Br J Psychiatry* 111: 709-722.

Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. (1990). Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 3: 407-412.

Lewis AJ. (1936). Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* 29: 325-336.

Lo WH. (1967). A follow up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*; 113: 823-832.

Mc Keon P, Murray R. (1987). Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 151: 528-534.

Nanko S, Sasaki T, Fukuda R, Hattori M, Dai XY, Kazamatsuri H, Kuwata S, Juji T, Gill M. (1993). A study of the association between schizophrenia and the dopamine D₃ receptor gene. *Hum Genet*. 92:336-338.

Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA. Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus* 1991; 1(1); 25-28.

Nicolini H, Kuthy I, Hernandez E, Cortez J, Gonzalez H, Bauer J. (1991). Translation and reliability of the Spanish version of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Anales del IMP* 3, 25-28.

Nicolini H, Sanchez de Carmona M, Weissbecker K. (1993). Family study of obsessive compulsive disorder on a Mexican population. *Archives of Medical Research*. 24(2):193-198.

Noethen MM, Cichon S, Propping P, Fimmers R, Schwab SG, Windenaver D. (1993). Excess of homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene in schizophrenia not confirmed. *J Med Genet*. 30:708-712.

Novelli E, Nibile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M. A Molecular investigation suggest no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D₂ receptor. (1994). *Neuropsychobiology*. 29; 61-63.

Pakstis A, Heutink P, Pauls D, Kurlan R, Van de Wetering BJ, Leckman J, Sandkuy L, Kidd J, Breedveld G, Castiglione C, Weber J, Sparkes R, Cohen D, Kidd K, Oostra B. Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. (1991). *Am J Hum Genet* 48; 281-294.

Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Detlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1091-3.

a) Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 1986; 315: 993- 7.

b) Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43; 1180-2.

Pauls D. The genetics of obsessive compulsive disorder and gilles de la Tourette's syndrome (1992). *Psychiatric Clinics of North America*. 15(4); 759-766.

Pitman R, Green R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1166-71.

Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 317-22.

Rasmussen S. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 241-247.

Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ, (1990). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 766-772.

Rosenberg CM, (1967). Familial aspects of obsessional neurosis. *Brit J Psychiatry* 113: 405-413.

Rudlin E, (1953): Ein Beitrag zur frage der Zwangskrankheit insbesondere ihre hereditären Beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 191: 14-54.

Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-41.

Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, et al. (1981). Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry*. 38: 1091-1093.

Pauls DL (1992). The genetics of obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatry Clinics of North America*. 15(4), 759-66.

Pauls D, Alsobrook J, Phil M, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J. A Family study of obsessive compulsive disorder. (1995). *Am J Psychiatry*. 152; 76-84.

Pigott TA, Johar J, Hill JL, et al. (1991). Metrgoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*. 29:418-426.

Rasmussen SA, Tsuang MT (1986). Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am. J Psychiatry*. 143:317-322.

Warren JT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. (1993). An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (5HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Human molecular Genetics*. 2(3):338.

Yang L, Li T, Wiese C, Lannfelt L, Sokoloff P, Xu CT, Zeng Z, Schwartz JC, Liu X, Moises HW. (1993). No association between schizophrenia and homo zygosity at the D3 dopamine receptor gene. *J Med Genet*. 48:83-86.

Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. (1987). Serotonin responsivity in obsessive compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 44:946-951.

TABLE 1. Genotypes, prevalence and frequency of the DRD3/MscI alleles in OCD patients and controls.

	n	Genotype			Alleles	
		11(%)	12(%)	22(%)	A1	A2
OCD	63	23(36)	28(44)	12(19)	74(0.59)	52(0.41)
Controls	54	23(43)	19(35)	12(22)	65(0.60)	43(0.40)

Prevalence A1 OCD vs Controls $\chi^2=0.04$ $p=0.84$

Prevalence A2 OCD vs Controls $\chi^2=0.23$ $p=0.62$

TABLE 2. DRD3 homozygosity and heterozygosity between OCD patients and controls.

	n	Homozygosity (11 + 22)	Heterozygosity (12)
OCD	63	35	28
Controls	54	35	19

$\chi^2=0.69$ $p=0.4$

TABLE 3. Genotype, prevalence and frequency of the 5HT2A/MspI alleles in OCD patients and controls.

	n	Genotype			Alleles	
		11(%)	12(%)	22(%)	A1	A2
OCD	63	7(11)	35(56)	21(33)	49(0.39)	77(0.61)
Controls	54	3 (5)	28(52)	23(43)	34(0.31)	74(0.69)

Prevalence A1 OCD vs Controls $\chi^2=0.70$ $p=0.4$

Prevalence A2 OCD vs Controls $\chi^2=0.64$ $p(1\text{-tailed})=0.21$
 $p(2\text{-tailed})=0.33$

TABLE 4. Frequency of the DRD3/MscI and 5HT2A/MspI alleles in the different subgrouping of OCD patients.

	DRD3		5HT2A	
	f(1)	f(2)	f(1)	f(2)
With tics	14 (0.6) (0.4)	10	8 (0.3) (0.7)	16
Without tics	56 (0.6) (0.4)	38	42 (0.4) (0.6)	62
With family history	16 (0.8) (0.2)*	4	10 (0.45) (0.55)	2
Without family history	46 (0.52) (0.48)	42	34 (0.4) (0.6)	60
Age of onset (≤16years)	24 (0.7) (0.3)	12	14 (0.4) (0.6)	22
Age of onset (>16years)	48 (0.6) (0.4)	40	39 (0.4) (0.6)	59
No severe (Y-B ≤27)	37 (0.54) (0.46)	23	25 (0.4) (0.6)	41
Severe (Y-B >27)	25 (0.54) (0.46)	2	20 (0.4) (0.6)	30

Y-B= Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
f(A)= Allele frequency

* $\chi^2=4.05$ $p=0.04$

Obsessive-compulsive disorder epidemiology

1*

**Orozco GB¹, Giuffra L², Pacz F¹, Mejia JM¹, DeLaFuente JR³,
Sidenberg DG¹, and Nicolini H¹**

¹ Division of Clinical Research, Mexican Institute of Psychiatry, Mexico D.F.

² Washington University School of Medicine, Dept. of Psychiatry.

³ Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Mexico D.F.

Reprint requests to Dr. Humberto Nicolini, Unidad de Genetica Molecular Psiquiatrica, Programa Universitario de Investigacion en Salud de la UNAM, e Instituto Mexicano de Psiquiatria. Calzada Mexico-Xochimilco 101, col. San Lorenzo Huipulco, Mexico D.F., 14370.

Telephone number: (525) 573-2437

Fax number: (525) 513-3722

Key words: Obsessive-compulsive disorder; gender; age of onset; severity

Abstract

Data on the epidemiology of psychiatric disorders from different countries are now becoming available. This article presents epidemiological data of obsessive-compulsive disorder (OCD) in a Mexican population using DSM-III diagnostic criteria. Spanish versions of the Diagnostic Interview Schedule (DIS) and the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Our analysis showed a significant relationship between age of onset and total score on Y-BOCS, mainly attributed to the compulsion subscale. Regardless of gender, an earlier age of onset was correlated with higher severity. In general, there was a higher frequency of contamination obsessions and cleaning compulsions. Further studies are required to focus on biological correlates, treatment matching, clinical course and outcome.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic illness characterized by persistent and intrusive senseless ideas, thoughts, images, or impulses (obsessions). Repetitive, purposeful, and intentional behaviours are often performed in response to obsessions (compulsions). Affected individuals retain insight, at least initially, into the senseless, excessive, and perverse nature of these thoughts and actions (1, 2). A broad range of insight has been demonstrated among patients with OCD (3).

This disorder, which was once thought rare, is now known to have a lifetime prevalence of 2 to 3% (4, 5). Many cultures have a point prevalence of 1% (6). However, the predominance of obsessions or compulsions varies (7). The diagnosis of OCD has now become more frequent (8). Although there are reports showing a higher proportion of affected females (4, 7, 9), most studies report an equal male:female prevalence ratio (10, 11, 12). Symptoms usually begin in early adolescence or early adulthood (7, 12, 13, 14, 15, 16, 17), whereas onset after 50 is rare (18). An earlier age of onset has been described for males (4, 10, 11).

The Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study, a collaborative research project of the National Institute of Mental Health (NIMH) and five university teams, sampled communities for the prevalence of mental illness using operational diagnostic criteria and reliable survey instruments (4, 19). This study found that most mental disorders affect the young and are chronic, recurring illnesses that last a lifetime. A recent life-table analysis of the age of onset of mental disorders among respondents from the program (14, 20, 21) suggested the importance of onset in adolescence and early adulthood for several specific mental disorders, including OCD.

Most OCD studies have been performed on Caucasian populations with very few data collected in others. Ten percent of individuals assessed in the ECA study (4) were of a Latin American background. The majority were Mexican Americans living in the Los Angeles area. This author performed a logistic regression analysis to estimate the effects of various demographic predictors for OCD. Ethnicity had a significant effect. African-Americans reported less lifetime OCD. Although the difference was not significant, Hispanics also reported less OCD. In other studies, Latinos received fewer psychiatric diagnoses than Caucasians (22). Burke *et al.* (14), using data obtained from the ECA study, found a median age of OCD onset of 23 years, with a range of 15 to 39 years. Males had a significantly earlier age of onset than females. Burke *et al.* (20), comparing age of onset of major depression and other psychiatric disorders, found a younger age of onset for OCD and cohort 1. The peak hazard rate occurred

during the age interval 20 to 24 years for cohort 1 while the peak hazards for cohorts 2 and 3 occurred in the age interval 24 to 29 years.

Many have reported demographic and clinical features of OCD (9, 11, 13, 23), but few have noted the differential effect of gender on some aspects of OCD and its potential etiological relevance (24). The etiology of OCD is likely to involve several factors having varying weights across patients and gender. The difference between early and later onset could reflect the differential operation of two such factors. Early onset may be a bad prognostic factor (23) and associated with greater severity of the disorder (25).

Men have a significantly longer duration of illness compared to women. The rate of men with early onset suggests that early and later onset cases may have a different or more severe disorder than later onsets (24). A similar phenomenon is seen in schizophrenia where a more severe early-onset form is often seen in men (26, 27, 28).

The early-onset cases might reflect the influence of brain damage or some other constitutional deficiency to which men are more vulnerable than women. There is a significant male preponderance for a number of disorders such as conduct disorder, autism and Tourette's syndrome. This sex difference may arise out of central nervous system disturbances that are genetically influenced (26, 27).

In Tourette's syndrome, the frequency of obsessive-compulsive symptoms and the male preponderance (29, 30) may indicate an extreme form of early-onset OCD. Holzer *et al.* (17) studied the phenomenological features of OCD patients with and without tics. Discriminant function analysis revealed that, compared to their counterparts without tics, OCD patients with tics had more touching, tapping, rubbing, blinking and staring rituals, and fewer cleaning rituals, but did not differ on obsessions. The authors suggested that the types of compulsions present may help to discriminate between two putative subgroups of OCD. Compared with the OCD patients without psychosis, probands with OCD and psychotic features were more likely to be male, be single, have a deteriorative course, and have had their first professional contact at a younger age (31).

Khanna *et al.* (32) studied clinical variables between washer and checker subgroups of OCD. They found that checkers were more likely to be single and male and have an earlier age of onset than washers. If checkers were married, the illness was more likely to have started prior to marriage. Washers were more likely to be female. The mixed group appeared to be a female-dominated pathoplastic variant of the checkers group.

At the Mexican Institute of Psychiatry (MIP), we evaluated the age of onset, gender, severity, and other demographic characteristics in OCD affected patients. In the current study, we investigated clinical and sociodemographic differences between our OCD sample and those previously reported in the literature.

Material and methods

Patients were recruited from MIP from September 1990 to November 1994. All out- and in-patients who met DSM-III-R criteria for OCD were included in our sample. Diagnoses were confirmed by a clinical psychiatric structured interview, the Diagnostic Interview Schedule (DIS-Spanish version) (33), as well as an experienced psychiatrist's clinical evaluation. The DIS has two questions concerning obsessions and three questions about compulsions. For a diagnosis of OCD, the DIS requires either an obsession or a compulsion to persist for three weeks or more despite attempts to stop. The symptom must also have met a set of impairment criteria.

The clinical evaluation included demographic and disease related variables. The most frequent obsessions and compulsions were categorized and described as in the first two columns of Table 2. Symptom severity was evaluated through the Spanish version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (34). This scale has demonstrated a number of advantages (35, 36). For example, Y-BOCS evaluates specific OCD symptoms. It is sensitive and selective to the severity changes, without being a diagnostic instrument. It is not influenced by the type and number of obsessions and compulsions, and the total rate can be separated into subtotals (obsessions and compulsions).

Simple ANOVAs were performed on continuous variables. The Y-BOCS results were log-transformed to achieve normality. Chi-square analysis with Yates corrections were performed on categorical data as needed. The significance level was established at 0.05, but some tendencies are reported at levels < 1.0 . Continuous variables were related using the Pearson's product-moment correlation test. Clinical data were missing in a few patients, due to either refusal to answer or evaluator error. The number of patients was specified in each analysis.

Results

Seventy one patients (2.3%) fulfilled OCD criteria from a total psychiatric population of 3,086 patients evaluated at the Institute during a 51 month period. Mean age was 32.3 ± 11 years (range 16 to 65), 26 (37%) were male and 45 (63%) females. The mean school level was 10.8 ± 4.2 years.

Mean age of onset was 22.6 ± 9.1 years (range of 7 to 61). Males had a significantly earlier age of onset than females (Table 1). Average illness duration was 9.4 ± 9.1 years (range 1 to 39). Total mean symptom severity measured by Y-BOCS was 26.3 ± 8.3 (range 6 to 48). Mean obsessive symptom severity was 13.7 ± 4.0 and compulsive symptom severity was 12.6 ± 5.2 . No statistical differences were found between sexes and severity of OCD.

A significant negative correlation was found between total symptom severity (Y-BOCS) and age of onset (-0.31 , $p=0.01$, $n=61$). The negative correlation was higher in the compulsion subscale ($r=-0.37$, $p=0.003$, $n=61$) than in obsession subscale, where significance was not reached ($r=-0.18$, $p=0.16$, $n=61$).

Table 2 classifies and describes the general distribution of obsessions and compulsions found in our population. The presence of two obsessions was significantly associated with age of onset of OCD: Aggression obsessions were associated with a higher age of onset (29.5 ± 14.3 $n=9$ vs 21.4 ± 7.7 $n=59$, $F 6.56$, $p=0.01$); and symmetry obsessions with a lower age of onset (15.1 ± 4.0 $n=12$ vs 24.1 ± 9.2 $n=56$, $F 10.8$, $p=0.001$). The compulsion subscale showed significant differences between the presence and absence of contamination obsessions (13.4 ± 4.4 $n=40$ vs 10.2 ± 6.0 $n=20$, $df 58$, $f 5.4$, $p<0.05$), aggression obsessions (9.0 ± 5.8 $n=8$ vs 12.8 ± 4.9 $n=52$, $F 3.9$, $p=0.05$), and cleaning obsessions (13.5 ± 4.5 $n=43$ vs 9.2 ± 5.6 $n=17$, $F 9.2$, $p=0.003$).

Discussion

Age of onset results corresponded to those in the literature (13, 14, 15) with men presenting at an earlier age than women (4, 10, 11, 14, 20, 37, 38). Unlike previous studies which report that OCD affects males and females equally (4, 10, 11, 12), this study ascertained a lower proportion of males. This difference could be due to a cultural phenomena in which the Mexican males tend to deny mental illness.

Our analysis showed a significant relationship between age of onset and total score on the Spanish version of Y-BOCS, mainly attributed to the compulsion subscale. An earlier age of onset was correlated with higher severity. No statistical differences were found between gender and severity of OCD. In the general distribution of obsessions and compulsions, there was a higher frequency of contamination obsessions and cleaning compulsions. Further studies are required to focus on biological correlates, treatment matching, clinical course and outcome.

Acknowledgement

The authors thank Dr. CM Hageman for her valuable comments.

References

1. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed., revised DSM-III-R, Washington, DC: APA, 1987.
2. Michels R, Marzuk PM. Progress in Psychiatry. *New England J Med.* 1993; 329(9): 628-638.
3. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(1): 90-6.
4. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (12): 1094-9.
5. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Suppl: 4-10
6. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994 55 Suppl: 5-10; discussion 11-4

7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, *et al.* The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 5-10.
8. Stoll AL, Tokien M, Baldessarini RJ. Increasing frequency of the diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149(5): 638-640.
9. Weissman MM. The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. *J Psychiat Res* 1988; 22 Suppl 1: 99-114.
10. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, *et al.* Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (4): 335-41.
11. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl): 10-13: 9 discussion 14.
12. Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 376: 24-35.
13. Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders: a hidden epidemic. *N Eng J Med* 1989; 321(8): 539-41.
14. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age of onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(6): 511-8.
15. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24 (3): 466-70.

16. Bland RC, Newman SC, Orn H. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmont. *Acta Psy Scand* 1988; 77(suppl 338): 24-32.
17. Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, *et al.* Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *British J of Psychiatry* 1994; 164 (4): 469-73.
18. Black A. The natural history of obsessional neurosis. In: Beech HR; ed *Obsessional states*. London: Methuen and Co. 1974: 19-54.
19. Eaton WW, Holzer CVE, Von Korff M, *et al.* The design of the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 949-58.
20. Burke KC, Burke JD, Rae DS, Regier DA. Comparing age of onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five US community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 789-95.
21. Regier DA, Myers JK, Kramer M, *et al.* The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical content, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(10): 934-41.
22. Flaskerud JH, Hu LT. Relationship of ethnicity to psychiatric diagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180 (5): 296-303.
23. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (3): 317-22.

24. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, *et al.* Gender divergent etiological factors in obsessive-compulsive disorders. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 260-3.
25. De Silva P, Rachman S, Seligman ME. Prepared phobias and obsessions: therapeutic outcome. *Behavior Research and Therapy* 1977; 15(1): 65-77.
26. Flor-Henry P. Schizophrenia: sex differences. *Can J Psychiatry* 1985; 30(5): 319-22.
27. Flor-Henry P. Influence of gender in schizophrenia as related to other psychopathological syndromes. *Schizophr Bull* 1990; 16(2): 211-27.
28. Lorangen AW. Sex differences in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 157-61.
29. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, *et al.* Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-2.
30. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, *et al.* Tics and Tourette's Disorder: a 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149(9): 1244-1251.
31. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder and psychotic features. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(10): 373-9.
32. Khanna SM. Checkers and washers: valid subtypes of obsessive compulsive disorder. *Psychopathology* 1992; 25 (5): 283-288.
33. Caraveo J, Gonzalez C, Ramos L. Concurrent Validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 1991; 13(1): 63-77.

34. Nicolini H, Kuthy I, Hernandez E, *et al.* Translation and reliability of the Spanish version of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Anales del IMP* 1992; 3: 25-8.
35. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, *et al.* The Yale-Brown Obsessive-compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (11): 1006-11.
36. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, *et al.* The Yale-Brown Obsessive-compulsive scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46 (11): 1012-1016.
37. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15(4): 743-759.
38. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, *et al.* Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42 (2): 111-20.

Table 1. Age and age of onset of OCD probands.

Gender	N	Age	N	Age of Onset
Male	26	29.8 ± 2.1	25	19.7 ± 1.7*
Female	45	33.7 ± 1.6	44	24.0 ± 1.4

* $f(6,01)$, $df(1)$, $p=0.01$

Table 2. Distribution of obsessions and compulsions in 71 OCD patients.

Obsessions	Example	n	%
Contamination	Ideas of disease transmission by contact with an object	41	58
Sexual	A need to observe genitals	22	31
Aggression	A need to injure others	9	13
Religious	Ideas of sinful acts	5	7
Symmetry	Needing to place chairs the same distance from the table	12	17
Somatic	Intrusive ideas of infectious illness	2	3
Treasure	A need to keep hair from a hairbrush	2	3
Danger	A fear of being run over by a car	10	14
Compulsions	Example	n	%
Clean	Washing hands	44	62
Check	Checking the oven valves	18	25
Order	Ordering money by denomination	15	21
Repeat	Jumping when a bad thought enters mind	12	17
Count	Counting the tires on a car	4	6
Avoid	Not touching objects thought to be dirty	24	34

The percentages do not total to 100 because patients may have more than one obsession and/or compulsion.

**DOPAMINE RECEPTOR D4 GENE POLYMORPHISM DISTINGUISHES
OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER WITH AND WITHOUT CHRONIC MOTOR
TICS.**

Nicolini Humberto, M.D.+
Camarena Beatriz QFB+
Cruz Carlos, Ph.D. +
Páez Francisco, M.D.+
Herrera Karen, M.D.+
De la Fuente Juan Ramón, M.D.++
Sidenberg D+, Ph.D.

+ División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

++ Secretaría de Salud, México.

Submitted to: AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Reprints Requested: Dr. H. Nicolini, Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica PUIS-IMP.
Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco 101, col. Sn Lorenzo Huipulco,
México D.F. 14370, México.

KEY WORDS: Dopamine receptor D4, Obsessive-compulsive disorder, Chronic motor tics.

ABSTRACT

OBJECTIVE:

We conducted an allelic association study of the dopamine receptor gene polymorphism (DRD4), between obsessive-compulsive disorder (OCD) with and without chronic motor tics (CMT). Allele frequency distribution was also compared between OCD versus controls, as well as within OCD categorized by different clinical variables.

METHODS:

Sixty one patients with OCD, 12 with CMT and 49 without CMT, and 48 controls with no psychiatric diagnosis were genotyped with DRD4 gene polymorphism, using polymerase chain reaction (PCR) technique. Also, OCD patients were categorized accordingly to age of onset severity and family history.

RESULTS:

DRD4 alleles distribution were not significantly different in OCD patients subtified by age of onset, severity, and family history. However, those OCD who had tics had a significant difference in prevalence and frequency of the DRD4 allele number 7 (R7). There was too, a significant higher frequency of the genotype DRD4-44 among OCD patients without tics.

CONCLUSION:

This result suggest that DRD4 receptor gene polymorphism can distinguish between OCD with and without CMT.

Other dopaminergic system genes have been evaluated in TS, but so far, there are not positive linkage studies (Devor et al., 1990; Pakstis et al., 1991).

Additionally, abnormalities in dopaminergic neurotransmission have been implicated in a number of neurological and psychiatric disorders, including schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism, drug addiction and Parkinson's disease (Comings et al. 1990, 1991, Young et al. 1984, Glowinski et al. 1984).

In this report we studied if there is an association between DRD4-RFLP's and OCD with and without chronic motor tics, as well as other clinical categories.

MATERIALS AND METHODS

Probands were ascertained from the Mexican Institute of Psychiatry in México City. The Institute is a tertiary health care facility. All out and inpatients who met DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987) for OCD were considered as probands. Diagnoses were based on the results of a structured interview (DIS-spanish version) (Caraveo, 1991) of the probands, as well as on a clinical evaluation of an experienced Psychiatrist. Family history was collected on each proband and has been reported elsewhere (Nicolini, 1993). Additional clinical evaluation of probands was performed using the spanish version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Nicolini, 1991b). All the interviewers were psychiatrists who received a training course on the use of these evaluation instruments.

In addition, the data were supplemented by information from medical records when available.

DNA Typing: After the informed consent was given, peripheral blood (30 ml) was collected and high molecular weight genomic DNA was extracted from leukocytes (John et al., 1991).

DRD4 polymorphic site was amplified by PCR using the primers and amplification conditions

described by Lichter et al (1993).

We compared the genotypes in a sample of 48 healthy individuals (28 men and 20 women; screened out for alcoholism and other psychiatric disorders), with a group of 61 patients (27 men and 34 women) who met the DSM-III-R diagnostic criteria for OCD, after a structured clinical interview (Caraveo, 1991). Family history was collected on each proband and has been reported elsewhere (Nicolini, 1993). Additionally clinical evaluation of probands was performed using the Spanish version of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (Nicolini, 1991b). Subjects were all unrelated, from parents and grandparents of Mexican origin (by self-report).

Results

The mean ages for the controls and OCD subjects were 36.4 ± 11.4 years (range, 20-74 years) and 32.3 ± 10.8 (range, 16-63 years), respectively.

Genotypes and allele frequencies in the OCD and control groups are presented in Table 1. No significant differences in the alleles frequencies were observed between the control and the OCD group. OCD patients were subdivided according to age of onset, severity, presence of tics and family history. Those OCD patients with tics had a significant difference in prevalence and frequency of the DRD4 allele number 7(R7) (table 2 AND 3). Also, There was a significant higher frequency of the genotype DRD4-44 homozygous among OCD patients without tics (Table 4). DRD4 alleles were not significantly different in OCD patients subtified by age of onset, severity, and family history.

Discussion

Our findings did not support an association between DRD4 gene and OCD. However, there was a significant increased frequency of the R7 allele among OCD with tics. This finding is similar

to that found in TS by Gelenter J (1995) using the haplotype relative risk (HRR) method, tested for association between the DRD4 allele 7 (R7) and a sample of 93 family triplets of patients with TS. The DRD4-7R allele was found at a significant higher frequency in the affected (transmitted) group compared to the non transmitted group. The relative risk for TS related to the DRD4-7R allele was 2.4, indicating that this allele has a weak to moderate effect on risk for TS.

The dopamine receptor gene D4 has been associated with normal personality traits, specifically to novelty seeking. Genotype 4,7 significantly elevated and 4,4 significantly reduced. (Benjamin et al 1995; Novick et al. 1995). Also, seems that some DRD4 alleles may confere different properties to the protein specially allele R7 (ref).

Zohar et al. (1995), reported that adolescentes with OCD plus tics were more prone to aggressive and sexual compulsions that those witout tics.

Our results go in the direction of distinguish two different types of OCD depending upon the presence of tics.

One of mechanism by which this gene could be acting is as proposed by Comings et al. (1991), as a modyfing gene that interacts epistatically with some other locus giving a higher suscepibility to OCD. Additionally, there is some evidence that supports dopaminergic involvement in OCD.

It seems that there is a genetic relationship between movement disorders and OCD (Marazziti et al. 1991, Pauls et al. 1981, 1986, 1986b). Comorbidity data has demonstrated a higher rate of tics and Tourette syndrome (TS) in OCD subjects and their relatives (Leonard et al. 1992), than the general population. Obsessive comulsive (OC) symptoms are associated with Sydenham's chorea (Swedo et al. 1994). All of these mentioned illnesses are presumed to be basal ganglia disorders, where dopamine has a major role (Rapoport et al. 1992). There is some pharmacological evidence of OCD improvement giving antidopaminergic agents (McDougle et al. 1994), and also the proven efficacy of haloperidol and DA antagonists in reducing tics.

(Klawans et al. 1978). Also, in OCD has been that D-amphetamine administered acutely, seemed to increased the severity of obsessive-compulsive symptomatology (Insel et al. 1983). Nevertheless, so far would be very speculative to affirm that DRD4 gene has a direct role in producing OCD. First replication of this findings must be accomplished.

Table I

GENOTYPES, PREVALENCE AND FREQUENCY OF THE DRD4 ALLELES
IN OCD PATIENTS AND CONTROLS.

	n	Genotypes (n)							Alleles(%)			
		24	27	44	45	47	57	77	R2	R4	R5	R7
OCD	61	3	1	23	0	18	1	15	3	55	1	41
Controls	48	2	0	19	1	20	0	6	2	64	1	33

Note: There were not statistical significant differences.

Table 2.

PREVALENCE OF DRD4-R7 IN OCD

ALLELES

R7 NO R7

OCD+TICS	11	1
OCD WITHOUT TICS	24	25

Chi squared with Yates= 5.54

p= 0.018

Table 3.

FREQUENCY OF DRD4-R7 IN OCD

	ALLELES	
	R7	NO R7
OCD+TICS	15	9
OCD WITHOUT TICS	35	63

Chi squared with Yates= 4.66

p= 0.03

Table 4.

PREVALENCE OF DRD4-R4 IN OCD

	GENOTYPE	
	R44	NO R44
OCD+TICS	1	11
OCD WITHOUT TICS	22	27

Chi squared with Yates= 4.04

p= 0.021

REFERENCES

- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (third edition-revised). DSM-III-R. 1987
- Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. (1995). Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*. 346: 281-282.
- Black D, Noyes R, Goldstein R, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. (1992). *Arch Gen Psychiatry*. 49:362-368.
- Bellodi L, Sciuto G, Diaferia J, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. (1991). *Psychiatric Res*. 42; 111-120.
- Brett P, Curtis D, Robertson M, Gurling H. (1995). Exclusion of the 5-HT_{1A} Serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics and obsessive-compulsive behaviour. *Am J Psychiatry*. 152(3):437-440.
- Brown FW (1942), Heredity in the Psychoneuroses. *Proc R Soc Med* 35:785-790.
- Caraveo J, González C, Ramos L. Concurrent Validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences* 1991; 13(1); 63-77.
- Catalano M, Suito G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L. (1994). Lack of association between obsessive compulsive disorder and the dopamine D₃ receptor gene: some preliminary consideration. *Am J of Medical Genetics*. 54(3):253-255.
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, Knell E, Kocksis P, Baumgarten R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, Macmurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysin R, Flanagan SD (1991): The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266:1793-1800.
- Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Mariks N, Yan S, Lventhal BL. (1994). Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: Identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochem*. 63:465-469.
- Crocq MA, Mant R, Asherson P, William J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Macher JP, McGuffin P, Owen MJ. (1992). Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene. *J Med Genet*. 29:858-860.
- Crocq MA, Mant R, Sokoloff P, Mayerova A, Wienker T, Hode Y, Lannfelt L, Duval F, Schwartz JC, Macher JP. (1993). Dopamine D₃ receptor polymorphism in schizophrenia. *Psychiatric Genetics*. 3:121A.
- Gelernter J, Goldman D, Risch N. (1993) The A1 allele at the D₂ dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. *JAMA* 269:1673-1677.
- Greist J. Treating the anxiety: Therapeutic options in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5[11,suppl] 29-34.
- Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman JM, Liebowitz MR. (1988). Serotonergic and Noradrenergic sensitivity in obsessive compulsive disorder: Behavioral findings. *American Journal of Psychiatry*. 145:1015-1023.
- Hollander E, DeCaria CM, Nitescu A et al. (1992). Serotonergic function in Obsessive-compulsive disorder, Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 49:21-28.

Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, VanTol HHM, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Molec Genetics* 1993; 2: 767-773.

Lo WH, (1967). A follow up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*; 113: 823-832.

Mc Keon P, Murray R, (1987). Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 151: 528-534.

Nicolini H, Sánchez de Carmona M, Weissbecker K (1993): Family study of obsessive-compulsive disorder on a Mexican population. *Archives of Medical Research* 24(2): 193-198.

Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbecker K, Spence MA (1991a). Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus Journal* 1(1): 25-28.

Nicolini H, Kuthy I, Hernández E, Cortés J, González H, Bauer J (1991b). Translation and reliability of the Spanish version of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Anales del IMP* 3: 25-28.

Novelli E, Nibile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M (1994): A Molecular investigation suggest no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. *Neuropsychobiology* 29: 61-63.

Novick O, Ebstein R, Umansky R, Priel B, Osher Y, Belmaker RH. D4 receptor polymorphism associated with personality variation in normals. *Psychiatric Genetics* 1995; vol 5 suppl 1: s36.

Pakstis A, Heutink P, Pauls D, Kurlan R, Van de Wetering BJ, Leckman J, Sandkuy L, Kidd J, Breedveld G, Castiglione C, Weber J, Sparkes R, Cohen D, Kidd K, Oostra B. Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. (1991). *Am J Hum Genet* 48; 281-294.

Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Detlor J, Kidd K (1981): Familial pattern and transmission of Gilles de La Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1091-1093.

Pauls D, Leckman J (1986a): The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 315: 993-997.

Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D (1986b): Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43; 1180-1182.

Pauls D. The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome (1992): *Psychiatric Clinics of North America* 15(4): 759-766.

Pauls D, Alsobrook J, Phil M, Goodman W, Rasmussen S, Leckman J (1995): A Family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152: 76-84.

Pitman R, Green R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1166-71.

Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 317-22.

Rasmussen S. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 241-247.

Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ, (1990). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 766-772.

Rosenberg CM, (1967). Familial aspects of obsessional neurosis. *Brit J Psychiatry* 113: 405-413.

Rudlin E, (1953): Ein Beitrag zur frage der Zwangskrankheit insbesondere ihre hereditären Beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 191: 14-54.

Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-41.

Swedo S, Leonard H (1994): Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 55[3, suppl]; 32-37.

Young AB, Penny JB (1984): Neurochemical anatomy of movement disorders. *Neurol Clin* 2: 417-433.

Zohar AH, Pauls D, Apter A. OCD with and without tics in an epidemiological sample of israeli adolescents: are they distinct sub-types?. *Psychiatric Genetics* 1995; vol 5 suppl 1: s32.

ANEXO 2

ACTIVIDADES DE ENSEÑANZA Y FORMACION DE RECURSOS HUMANOS DURANTE EL DOCTORADO

DIRECCION DE TESIS:

Terminadas:

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Manuel Sánchez de Carmona Luna y Parra. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC).

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Francisco de La Peña Olvera. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la escala de Birleson para depresión en adolescentes.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Tapia, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la Escala de Manía.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Jaime López, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de Traducción y validez del cuestionario Diagnóstico de la Personalidad (PDQ).

Tesis para la obtención del grado de Licenciatura en Medicina. Alumno; Benilde Orozco. Fac. de Medicina, Universidad la Salle, Agosto de 1995. Proyecto: Bases bioquímicas y tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo.

Tesis para la obtención del Diplomado en Farmacología Clínica, Calificada con Mención Honorífica, Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina, UNAM. Alumno: Laurence Mickalonis G. Proyecto: Estudio de simulación para la selección de familias útiles en los estudios de enlace génico. Diciembre de 1994.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría. Alumno: José Ma. Mejía. Depto. de Psiquiatría y Salud Mental, Fac. de Medicina, UNAM. Proyecto: Estudio familiar de trastornos psiquiátricos en probandos sin patología psiquiátrica. Un grupo control para estudios genéticos.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Hugo González Cantú, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1994. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la Diagnostic Interview for borderline-revised (DIB-R).

Tesis para la obtención de la Licenciatura en Medicina.

Alumno: Guadalupe Bilbao., Fac. de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. En proceso. Proyecto: Determinación de haplotipos para el gen de la fenilalanina hidroxilasa en pacientes mexicanos.

En Proceso:

Tesis para la obtención del grado de Maestría en Psiquiatría. Alumno; Manuel Sánchez de Carmona y Luna y Parra. M. Fac. de Medicina, UNAM. Junio de 1995-presente. Proyecto: Estudio de la frecuencia de trastornos de personalidad en pacientes obsesivos compulsivos y pacientes deprimidos.

Tesis para la obtención de la Licenciatura en Medicina.

Alumno: Helen Degovicht., Fac. de Medicina, Universidad La Salle. En proceso. Proyecto: Predictores genéticos y de personalidad en la respuesta al tratamiento depresivo.

ANEXO 2

ACTIVIDADES DE ENSEÑANZA Y FORMACION DE RECURSOS HUMANOS DURANTE EL DOCTORADO

DIRECCION DE TESIS:

Terminadas:

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Manuel Sánchez de Carmona Luna y Parra. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC).

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Francisco de La Peña Olvera. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la escala de Birtleson para depresión en adolescentes.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Tapia. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la Escala de Manía.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Jaime López. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1996. Proyecto: Estudio de Traducción y validez del cuestionario Diagnóstico de la Personalidad (PDQ).

Tesis para la obtención del grado de Licenciatura en Medicina. Alumno: Benilde Orozco. Fac. de Medicina, Universidad La Salle, Agosto de 1995. Proyecto: Bases bioquímicas y tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo.

Tesis para la obtención del Diplomado en Farmacología Clínica, Calificada con Mención Honorífica, Depto. de Farmacología, Fac. de Medicina, UNAM. Alumno: Laurence Mickalonis G. Proyecto: Estudio de simulación para la selección de familias útiles en los estudios de enlace génico. Diciembre de 1994.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría. Alumno: José Ma. Meila. Depto. de Psiquiatría y Salud Mental, Fac. de Medicina, UNAM. Proyecto: Estudio familiar de trastornos psiquiátricos en probandos sin patología psiquiátrica. Un grupo control para estudios genéticos.

Tesis para la obtención de la Especialidad en Psiquiatría.

Alumno: Hugo González Cantú. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Depto. de Psiquiatría y Salud Mental UNAM. Febrero de 1994. Proyecto: Estudio de traducción y validez de la Diagnostic Interview for borderline-revised (DIB-R).

Tesis para la obtención de la Licenciatura en Medicina.

Alumno: Guadalupe Bilbao, Fac. de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. En proceso. Proyecto: Determinación de haplotipos para el gen de la fenilalanina hidroxilasa en pacientes mexicanos.

En Proceso:

Tesis para la obtención del grado de Maestría en Psiquiatría. Alumno: Manuel Sánchez de Carmona y Luna y Parra. M. Fac. de Medicina, UNAM. Junio de 1995-presente. Proyecto: Estudio de la frecuencia de trastornos de personalidad en pacientes obsesivos compulsivos y pacientes deprimidos.

Tesis para la obtención de la Licenciatura en Medicina.

Alumno: Helen Degovicht, Fac. de Medicina, Universidad La Salle. En proceso. Proyecto: Predictores genéticos y de personalidad en la respuesta al tratamiento depresivo.

CONFERENCIAS:

-1996-

Symposium "New Advances and treatment in obsessive-compulsive disorder" Instituto Mexicano de Psiquiatría, abril 12 de 1996. Coordinador del simposio.

Conferencia: "La epidemiología molecular en los trastornos del comportamiento", dentro del taller internacional sobre epidemiología molecular. Organizado por la Academia Nacional de Medicina y la Organización Panamericana para la salud, 16 de abril de 1996.

-1995-

Conferencia Magistral sobre Trastorno Obsesivo-compulsivo. Hospital Universitario "Dr. José E. González", 8 de diciembre de 1995.

Conferencia Magistral sobre Trastorno Obsesivo-compulsivo. Hospital de Psiquiatría Siglo XXI, "San Fernando", Instituto Mexicano del Seguro Social, 27 de noviembre de 1995.

Nicolini H. Conferencia Plenaria. "Aspectos terapéuticos y Genéticos del trastorno obsesivo Compulsivo". Neurobiología de la Ansiedad, del XIV Congreso Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, Puerto Vallarta, Jalisco, México. Octubre 31 a Noviembre 4 de 1995.

Nicolini H. Coordinador General del Simposio en Neurociencias y Psiquiatría. XIV Congreso Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, Puerto Vallarta, Jalisco, México. Octubre 31 a Noviembre 4 de 1995.

Nicolini H. Conferencia "Aspectos Genéticos del trastorno obsesivo compulsivo". La primera reunión regional Monterrey, Asociación Psiquiátrica Mexicana, 14 de Julio de 1995.

Nicolini H. Conferencia Magistral "Genética y Psiquiatría". en la reunión "Quinientos años de tradición hospitalaria". 6 de marzo de 1995, Clínica San Rafael, México D.F.

Nicolini H. XIII Reunión Anual de Maestrías y doctorados en ciencias de la salud. Palacio de la antigua escuela de Medicina, UNAM. Dos y tres de marzo de 1995. Conferencia "Situación y desarrollo de los graduados de maestría y doctorado en ciencias de la salud. Antecedentes y panorama actual.

-1994-

Nicolini H. Coordinador y ponente del simposio "Genética y Psiquiatría". XVIII Congreso Latinoamericano de Psiquiatría México D.F. 27 al 31 de Octubre de 1994.

Nicolini H. Conferencia Magistral "Genética y Psiquiatría". Curso Internacional de Psiquiatría, Instituto de Seguridad Social para los trabajadores del estado, Octubre 25 de 1994. Auditorio del Hospital 20 de Octubre.

Nicolini H. Conferencia Magistral, "Estado actual de la Genética en la Psiquiatría". Hospital Psiquiátrico de Villahermosa, 14 de Octubre de 1994.

Nicolini H. Biología Molecular y sus aplicaciones clínicas. XVIII Reunión de Actualización en Pediatría, 7 de septiembre de 1994, Instituto Nacional de Pediatría.

Nicolini H. Trastorno Obsesivo-compulsivo experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría. IX Jornadas Nacionales de residentes en psiquiatría. 26 de Enero de 1994.

Nicolini H. De la Fuente JR. Epidemiología genética y molecular de los trastornos mentales. V Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública, II Congreso regional de la Asociación internacional de epidemiología. Cuernavaca Morelos 24 de Enero de 1994.

ACTIVIDAD DOCENTE:

-1996-

Sinodal en el examen de grado de Maestría en psiquiatría de la alumna Sara Revuelta Zúñiga, 19 de feb de 1996. División de estudios de postgrad, Facultad de Medicina de la UNAM.

Profesor titular del curso en genética para médicos especialistas en psiquiatría Infantil. Hospital Juan N Navarro. Enero y febrero de 1996.

Profesor invitado al curso "Avances en depresión", del C.M.N. 20 de Noviembre, 25 de marzo de 1996.

-1995-

Profesor Invitado al "XII curso de actualización en alcoholismo para médicos", Universidad LaSalle y CESAL, Clínica San Rafael, México 27 de noviembre al 8 de diciembre de 1995.

Sinodal en el examen para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas del alumno Rafael Solana Figueroa. 6 de Octubre de 1995.

Profesor del Curso en Metodología para la Investigación en Psiquiatría y trastorno Obsesivo-compulsivo. Hospital Universitario "Dr. José E. González", 8 de diciembre de 1995.

Expositor en el Segundo Curso de Actualización en Medicina General, del Colegio de Médicos Generales de Aguascalientes, A.C. Del 26 al 28 de Octubre de 1995, Aguascalientes, México.

Curso de Actualización en Psiquiatría. Tema: Conceptos actuales de la transmisión genética de enfermedades psiquiátricas y neurológicas. 19 de Septiembre de 1995, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Profesor Asociado al Curso de Actualización "La clínica psiquiátrica de los trastornos vinculados a serotonina". Asociación Psiquiátrica Mexicana y la Facultad de Medicina de la Universidad La Salle. Puebla, México, 7 de octubre de 1995.

Profesor Asociado al 1er. Curso Internacional de Biomedicina Molecular, 2 al 5 de Octubre de 1995. Instituto Politécnico Nacional, central de Cómputo y telecomunicaciones. Tema "Psiquiatría y Biología Molecular".

Coordinador General del Segundo Curso Nacional de Biología Molecular en Medicina, de la Asociación Mexicana de Biología Molecular en Medicina. 21 y 22 de Septiembre. Auditorio Raúl Fournier de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Profesor adjunto en el curso "Pruebas de laboratorio y gabinete en Psiquiatría". Tema Laboratorio de Genética en Psiquiatría". 8 de agosto de 1995. Instituto Mexicano de Psiquiatría".

Ponente en el tercer curso de actualización médica de la Clínica Londres, del 29 de mayo al 4 de agosto. Avalado por la escuela de medicina de la Universidad Anáhuac.

Profesor Asociado al curso Biología Molecular en la maestría de ciencias biomédicas, de la facultad de medicina de la UNAM en el semestre 1995-2.

Profesor Invitado al curso "Vacunas y Diagnóstico Molecular", programa de Maestría en biomedicina molecular. Tema: Diagnóstico de Enfermedades psiquiátricas hereditarias. Mayo 2, 1995.

Profesor invitado al diplomado en farmacología clínica, coordinador Miguel Luján. Facultad de Medicina, UNAM. Tema: Farmacogenética. Junio 17, 1995.

Profesor Invitado al curso de actualización en Psiquiatría de la Clínica Londres. Tema: Bases biológicas de la conducta y adicciones. Junio 19 y 21 de 1995.

-1994-

Profesor Invitado del curso intensivo de "Tópicos selectos de biomedicina", 14 de Diciembre de 1994. Centro de Investigaciones y estudios de postgrado, Biomedicina Molecular, programa de postgrado 1994. Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional.

Profesor Asociado del curso intensivo de "Las pruebas de laboratorio y gabinete en Psiquiatría", 23 de Noviembre, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Profesor Asociado del curso intensivo de "Actualización en Psiquiatría", 19-24 de Septiembre, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Coordinador general del curso "Genética molecular en Psiquiatría" 16 horas. Subdirección general de enseñanza, Instituto de Seguridad Social y Servicios para los trabajadores del estado (ISSSTE). Julio 6,7 y 8 de 1994.

Coordinador general del curso precongreso "Biología Molecular en la Clínica" del 1er. Congreso Nacional de Biología Molecular en Medicina, 29 de agosto al 2 de septiembre de 1994, Guadalajara Jal., México.

Profesor Invitado al Curso "El impacto de la biología molecular en gastroenterología". Tema: Estudios moleculares de pacientes alcohólicos. 6 al 8 de Julio 1994, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Coordinador general del curso precongreso "Biología Molecular en la Medicina" del 7o. Congreso Nacional de la Academia Nacional de Medicina ", 4 de Junio de 1994.

Profesor Invitado al Curso precongreso "Epidemiología Genética y Molecular de los Trastornos de Ansiedad", del 7o. Congreso Nacional de la Academia Nacional de Medicina ", 8 de Junio de 1994.

ANEXO 3

RECURSOS FINANCIEROS OBTENIDOS PARA LA REALIZACION DEL TRABAJO DE DOCTORADO

-1996-

Donativo por parte del CONACyT como investigador asociado en el proyecto #. Polimorfismos genéticos en el alcoholismo; a cargo de la Dr. Carlos Cruz. Depto. de Genética, División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Donativo por parte del CONACyT como investigador asociado en el proyecto #: Genes de susceptibilidad en la cirrosis hepática por alcohol; a cargo del Dr. David Kersenovich. Instituto Nacional de la Nutrición, SZ e Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Donativo por parte del CONACyT como investigador asociado en el proyecto #. Estudio de primer episodio en las psicosis; a cargo del Dr. Rogelio Apiquian, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Donativo del Programa Universitario de Investigación en Salud-Coordinación de la Investigación Científica, UNAM 1996.

-1995-

Premio de primer lugar al trabajo "Genes Candidatos en el Trastorno Obsesivo-compulsivo", en la categoría de investigación básica del XIV Congreso Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, Puerto Vallarta, México, 4 de Noviembre de 1995.

Donativo por parte del CONACyT como investigador asociado en el proyecto "Propuesta de Investigación multicéntrica en apoyo al programa nacional de la secretaría de salud en materia de adicciones. El abuso de Alcohol, sus consecuencias, prevención y tratamiento. Medina Mora E, Borges G, Natera G, Díaz R. Solís L, Nicolini H, Cruz C. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Donativo del Programa Universitario de Investigación en Salud-Coordinación de la Investigación Científica, UNAM 1995.

Donativo por parte del CONACyT como investigador asociado en el proyecto #. Opioides endógenos en el Kindling químico; a cargo de la Dra. Luisa Rocha. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Donativo por parte de los laboratorios Upjohn de México para el proyecto "Predictores de respuesta biológica y de personalidad en el tratamiento antidepresivo con fluvoxamina e imipramina" Nicolini H, Páez F, Guajardo R, Herrera K, Camarena B, Cruz C, De la Fuente JR.

-1994-

Donativo del Programa Universitario de Investigación en Salud-Coordinación de la Investigación Científica, UNAM 1994.

Donativo del FADEP, División de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM.

National Institutes of Health Grant, en colaboración con Tulane University, Dept. of Biometry and Psychiatry. Proyecto: Segregation Analysis of Obsessive Compulsive disorder.

-1993-

Mención Honorífica en el premio CANIFARMA de apoyo a la investigación y el desarrollo 1993 en el área de productos auxiliares para la salud. 9 de Diciembre de 1993.

Donativo del PADEP, División de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Donativo de Infraestructura por CONACYT para el proyecto "Fortalecimiento de dos divisiones en el Instituto Mexicano de Psiquiatría". Otorgado en Junio de 1993.

Donativo del Programa Universitario de Investigación en Salud-Coordinación de la Investigación Científica, UNAM 1993.

-1992-

Donativo por CONACYT para el proyecto "Genética del Trastorno Obsesivo Compulsivo". Dictaminado favorablemente Noviembre de 1992.