



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

CAMPO DEL CONOCIMIENTO
PSIQUIATRÍA

TÍTULO
ESTUDIO DE POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS VISUALES EN DOS
SUBTIPOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO
COMPULSIVO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
LUIS ALBERTO VARGAS ÁLVAREZ.

TUTORES PRINCIPALES
DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM
DRA. CRISTINA ELVIRA ALIDA ELISA LÓYZAGA MENDOZA.
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DEL 2021.



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 esta 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.

Dedicatoria

A mis padres, por su apoyo constante, en todo momento y en cada etapa de mi vida.

A mis tutoras y maestras, por ser un ejemplo de amor a la profesión y nunca escatimar al compartir su conocimiento.

Agradecimientos

A las personas que viven con la enfermedad mental y que aún con su lucha diaria, desean que el conocimiento sobre aquello que padecen crezca, con la clara intención ayudar a otros y evitar que tengan que sufrir lo mismo que ellos.

A los pacientes, por su confianza y testimonio de vida que me enseña y alienta a crecer como persona y como profesional de la salud mental.

Resumen

Introducción: El Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una entidad clínica neuro-psiquiátrica muy heterogénea y está considerado dentro de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y discapacitantes. Se han propuesto subtipos clínicos con diferencias cada vez más consistentes en estudios neuropsicológicos y de neuroimagen, con y sin provocación de síntomas, que suponen diferencias neurobiológicas entre ellos. Los potenciales relacionados con eventos (PREs) se han considerado una herramienta con mayor resolución temporal que las neuroimágenes para tratar de entender los procesos cognitivos alterados en el TOC. Se ha evaluado a pacientes con TOC mediante PREs estudiando los componentes N200, ligado a la identificación y categorización del estímulo, así como el P300 relacionado con la atención y la actualización de la memoria de trabajo. **Sujetos, material y método:** Se incluyeron dos grupos de pacientes de subtipos clínicos de TOC (lavadores y revisores, n=12 cada grupo) y un grupo control de sujetos sanos (n=12). El diagnóstico de los grupos se realizó de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR y fue complementado con las escalas de verificación y de severidad de síntomas de Yale-Brown en el caso de los pacientes. Para el estudio de PREs se diseñó un paradigma tipo oddball con estímulos visuales aversivos para la provocación de síntomas relacionados con contaminación o revisión. Se evaluaron estadísticamente (Prueba de permutaciones) las diferencias de amplitud entre los componentes N200 y P300, para cada estímulo aversivo, entre los distintos grupos. **Resultados:** El paradigma utilizado provocó síntomas obsesivos y respuestas de ansiedad en los pacientes, y fue adecuado para obtener los componentes N200 y P300 en todos los grupos. Los pacientes con TOC de subtipo lavador, presentaron una menor amplitud del componente N200 respecto a los pacientes revisores y los sujetos controles. Este hallazgo fue más evidente ante el estímulo aversivo propio de contaminación. Los pacientes con TOC del subtipo revisor mostraron una mayor amplitud del componente N200, respecto a los controles y a los pacientes lavadores. No se encontraron resultados distintivos consistentes entre ambos subtipos TOC en el componente P300. **Conclusiones:** La disminución de la amplitud de N200 observada en el subtipo lavador parece estar relacionada con un deterioro en los procesos de identificación y de inhibición de los estímulos; mientras que el aumento de la amplitud de este componente en el subtipo revisor pudiera estar vinculada a un aumento de asignación de recursos cognitivos en la categorización de los estímulos.

Este es el primer estudio con PREs visuales y provocación de síntomas que compara dos subtipos clínicos de TOC, sin tratamiento farmacológico y bien caracterizados clínicamente.

Palabras claves:

Trastorno obsesivo compulsivo, subtipos TOC, potenciales relacionados con eventos visuales, provocación de síntomas, N200, P300.

Dedicatoria
Agradecimientos
Resumen
Palabras claves

CONTENIDO

ANTECEDENTES.....	5
Definición y clasificación del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)	
Epidemiología del TOC	
Heterogeneidad en el TOC.	
Aspectos neurobiológicos en el TOC	
Hallazgos neuropsicologicos en el TOC	
Correlatos neurales de los subtipos de TOC	
Potenciales relacionados con eventos (PREs)	
PREs en TOC	
PREs y su correlato con hallazgos neuropsicológicos en TOC	
Valencia afectiva de imágenes en PRE´s	
JUSTIFICACIÓN.....	33
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	34
HIPOTESIS.....	35
OBJETIVO GENERAL.....	36
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	37
METODOLOGIA.....	38
Diseño de estudio	
Sujetos	
Locación	
Criterios de inclusión y exclusión	
Variables	
Instrumentos clinimétricos	
PROCEDIMIENTO.....	47
Evaluación clínica	
Obtención de PREs.	
Registro de PREs	
Análisis de datos	
Análisis estadístico.	

RESULTADOS.....54
DISCUSION.....65

Aspectos sociodemográficos y/o clínicos en sujetos controles sanos y en
pacientes con TOC.
Correlatos electrofisiológicos (componentes N200 y P300) y los subtipos TOC
(lavadores y revisores)

CONCLUSIONES77
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....77
ANEXOS.....79

Consentimiento informado

BIBLIOGRAFIA.....82

Antecedentes

Definición y clasificación del Trastorno Obsesivo Compulsivo:

Se define al Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) como una entidad clínica neuropsiquiátrica cuya presentación se caracteriza por síntomas cardinales denominados obsesiones y compulsiones. Las obsesiones se reconocen como ideas persistentes, pensamientos e impulsos que son experimentados como intrusivos, sin sentido y que aparecen de manera repetitiva y son generadores de ansiedad por su vivencia. Estas ideas o imágenes de características obsesivas, se acompañan frecuentemente de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva, son percibidas como innecesarias cuando menos inicialmente y es a lo que se ha denominando compulsiones; muchas veces los impulsos por realizar estas conductas, resultan incontrolables. Ambos síntomas, tanto las obsesiones como las compulsiones, son ilógicas y son generalmente resistidas por los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad, ambos, interfieren con el desempeño diario y provocan importante disfunción (1).

El TOC se clasificó por muchas décadas como un trastorno de ansiedad en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV- texto revisado (DSM-IV-TR) de la Asociación psiquiátrica americana (APA) (2). En la actualidad, esta consideración ha cambiado gracias a las evidencias clínicas y neurobiológicas, que colocan al TOC y otros padecimientos relacionados, independientes de los trastornos de ansiedad. Por tanto, en la última y quinta edición de este sistema de clasificación (DSM-5) propuesto por la APA, se incluye al TOC dentro de una categoría independiente denominada: Trastorno Obsesivo compulsivo y trastornos relacionados. (3)

Así mismo, la OMS a través de su sistema de clasificación de las enfermedades en su onceava y reciente edición (CIE-11), en el apartado correspondiente a los trastornos mentales, también reconoce esta evidencia y propone un apartado para el TOC y los trastornos relacionados. (4)

El TOC como ya se mencionó, puede ser considerablemente incapacitante y ha sido considerado como uno de los 10 padecimientos psiquiátricos más discapacitantes. Más aún, la frecuente comorbilidad con un trastorno depresivo, provoca un impacto muy significativo en el funcionamiento. Por ello, se especifica la interferencia en el funcionamiento, como un elemento determinante en los criterios diagnósticos, pero es importante reconocer, que además involucra y repercute frecuentemente a la familia. (5)

Epidemiología:

El TOC es muy frecuente y contrario a lo que se pensaba antes de la década de los 70's, donde la prevalencia en la población general se estimaban alrededor de 0.05%. Los estudios posteriores y hasta la actualidad, de manera consistente, reportan una mayor prevalencia de hasta un 2 a 3% en la población general. (6)

Al respecto, basado en la información proporcionada en la década de los años setenta por el Instituto Nacional de Salud Mental de Norteamérica, que realizó la Encuesta Nacional de Epidemiología (ECA por sus siglas en inglés: Epidemiology Catchment Area) desarrollada en 5 áreas de captación, determinó la prevalencia en los últimos 6 meses de trastornos

psiquiátricos en la población general de ese país. En ella, se reportó que el TOC era 50% veces más frecuente de lo que se creía, sugiriendo que era el cuarto trastorno psiquiátrico más frecuente, solo antecedido por fobias, abuso de sustancias y el trastorno depresivo mayor. (7)

Un estudio similar en Canadá (1988), utilizó métodos e instrumentos semejantes y ratificó tales resultados. Reportó, una prevalencia del 1.6% en los 6 meses anteriores al estudio y una prevalencia de un 3% a lo largo de la vida. En otras poblaciones como Alemania (1992), Nueva Zelanda (1989), Taiwán (1989), Corea (1990) y África (1979) se reportaron prevalencias similares. Posteriormente en Japón (1995), en 424 estudiantes, se encontró una prevalencia del 1.7%. (6)

Weissman y Cols. (1994), en un estudio multinacional que comparaba los resultados de siete encuestas epidemiológicas internacionales incluida la ECA, reportó una prevalencia a lo largo de la vida fue del 1.9 al 2.5% y una prevalencia anual del 1.1 al 1.8%. La relación hombre mujer fue ligeramente mayor en todas las encuestas. La edad de inicio fue razonablemente consistente en todos los sitios ,en un rango de 21.9-35.5 años. Es importante mencionar, que estos son los reportes de sujetos que inician en el pico de edad mas frecuente (adolescencia tardía y la adultez temprana) y que no incluyen aquellos que se consideran dentro del llamado TOC de inicio en la infancia o pediátrico. (8)

En la ciudad de México, Caraveo-Anduaga y Cols. (1998), mostraron una prevalencia durante la vida del 1.4% y una alta comorbilidad con depresión. (9)

Estudios más recientes que exploraron la presencia de los síntomas obsesivos y/o compulsivos, ratificaron las altas prevalencias de los mismos en población general y su impacto significativo, aún al no cumplir todos los criterios clínicos para el diagnóstico de TOC. Finalmente, el diagnóstico de TOC acorde con todos los criterios clínicos, fue similar a las prevalencias ya previamente comentadas. (10,11)

Heterogeneidad en el TOC.

El TOC se considera un trastorno muy heterogéneo por múltiples aspectos. Partimos por reconocer que el TOC, se caracteriza por obsesiones y compulsiones con muy diversos contenidos. Las obsesiones más frecuentes incluyen contenidos relacionados con el temor por contaminantes, contenidos agresivos o violentos, así como religiosos y sexuales. Otros contenidos frecuentes son los relacionados con exactitud/simetría y los relacionados con aspectos somáticos entre muchos otros. Tales síntomas obsesivos, pueden favorecer el desarrollo de compulsiones, mismas que con el tiempo y gravedad favorecen francos rituales compulsivos. Dentro de las compulsiones más frecuentes, se reportan conductas de lavado o limpieza, revisión, repetición, conteo y orden entre otras. Incluso, los síntomas obsesivos y las compulsiones relacionadas, pueden variar de contenidos o características en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Además de la gran variabilidad otorgada por los síntomas predominantes en cada persona, hay muchas otras e importantes diferencias clínicas en relación con aspectos como: la edad de inicio del padecimiento o la comorbilidad, particularmente cuando esta comorbilidad se debe a presencia de tics. También, contribuyen a esta gran heterogeneidad, las diferencias que determinan una adecuada respuesta o falta de respuesta al tratamiento, así como la presencia de insight, entre otros. Estudios iniciales, habían

logrado establecer los siguientes subtipos clínicos por síntomas predominantes: 1) ideas de contaminación con compulsiones de limpieza y lavado; 2) duda obsesiva con rituales de revisión; 3) preocupaciones y compulsiones acerca de orden, simetría y números; 4) ideas de acumular con rituales de colección y 5) lentitud obsesiva. (12)

Una estrategia para enfocar con simplicidad los tipos de síntomas del TOC por el tipo de obsesiones y compulsiones, ha sido la exploración de los síntomas por si mismos como variables, sobre los cuales se realizan análisis factoriales. Este tipo de análisis de factores se apoyan de inventarios desarrollados para descripción y detección de síntomas, por tanto, el análisis arrojará subtipos específicos o factores, acorde con los síntomas que cada instrumento considera. Uno de los primeros análisis de factores se realizó con el inventario obsesivo compulsivo de Maudsley (MOCI, por sus siglas en inglés) desarrollado por Hodgson y Racimachman a finales de los 70's. Este análisis, arrojó 4 factores en 100 pacientes: revisión, limpieza, lentitud y duda. Este inventario tiene la limitación, de indagar predominantemente sobre síntomas de limpieza y revisión, mientras que otros síntomas como obsesiones de agresión o compulsiones de atesoramiento, no son considerados. Con este estudio se reportó también, que la mayoría de los pacientes tenían más de un tipo de síntoma; por ejemplo, el 60% de los pacientes lavadores tenían rituales de revisión y el 55% de los revisores tenían rituales de limpieza o lavado. (13)

Van Oppen y Cols. (1995), evaluaron la estructura factorial de otra escala similar llamada Inventario de Padua, donde se identificaron 5 factores: "impulsos", "lavado", "revisión", "rumiación" y "precisión". (14)

En la década de los 80`s, se desarrollo la Escala de evaluación de gravedad de los síntomas obsesivo compulsivos de Yale-Brown (más reconocida como YBOCS por sus siglas del idioma ingles). Este instrumento, permitió una mejor caracterización e identificación de los síntomas obsesivo compulsivos y su gravedad, al considerar en su conformación un amplio número de categorías por los contenidos de las obsesiones y tipos de compulsiones. Por ello, este instrumento se considera en la actualidad como un estándar internacional en la evaluación del TOC. (15,16)

En 1988, Rasmusen y Eisen evaluaron los síntomas más frecuentes en 250 pacientes con TOC con la escala de verificación de síntomas de Yale Brown (YBOCSCL, por sus siglas en inglés) y constataron lo referido, encontraron, que los pensamientos obsesivos más frecuentes son: los de contaminación, duda patológica, impulsos agresivos y sexuales, obsesiones somáticas y la necesidad de simetría/exactitud; mientras que las compulsiones más frecuentes fueron revisión, limpieza y conteo. (17)

Rettew y Cols. (1992), usaron YBOCSCL en 79 adolescentes con seguimiento a 2 y 7 años y reportaron que un 47% de los pacientes presentó tanto compulsiones de lavado como de revisión en algún tiempo y que ninguno mantenía la misma constelación de síntomas a lo largo del seguimiento; además, de que otros integrantes tenían al menos un ritual de otra categoría sintomática tales como ordenar, atesorar o contar. (18)

Muchos otros autores han desarrollado estudios para subtipificar al TOC con análisis factorial apoyandose en la YBOCSCL. Estos incluyen un estudio realizado en población mexicana con análisis factorial exploratorio (Tabla 1). (19-22)

Tabla 1. Comparación de 4 estudios con análisis factorial de los síntomas obsesivo-compulsivos utilizando Escala de Verificación de Síntomas de Yale-Brown.

Estudio y Factor	Porcentaje de varianza	Obsesiones	Compulsiones
Baer, 1994 (n=107)			
Simetría/atesorar	20.7	Simetría, atesorar	Atesorar, ordenar, repetir y contar
Contaminación/revisión	16.0	Contaminación y somáticas	Limpieza y revisión
Obsesiones puras	11.3	Sexuales, religiosas y agresión.	Ninguna
Leckman y Cols 1997 (n=292)			
Obsesiones/revisión	30.1	Agresión, sexual, somáticas y religiosas	Revisión
Simetría/orden	13.8	Simetría	Repetición, contar y orden
contaminación/limpieza	10.2	Contaminación	Limpieza
Atesorar	8.5	Atesorar	Atesorar
Mataix-Cols y Cols 1999. (n=354)			
Simetría/orden	19.0	Simetría	Ordenar, contar y repetir
Atesorar	13.8	Atesorar	Atesorar
Contaminación/limpieza	12.7	Contaminación	Limpieza
Agresión/revisión	10.4	Agresión	Revisión
Obsesiones sexuales/religiosas	9.7	Sexual y religiosas	Ninguna
Vargas L, 2004. (n=94)			
Simetría/orden	21.6	Simetría	Ordenar, contar y repetir
Atesorar/atesorar	14.0	Atesorar y agresión	Atesorar
Obsesiones sexuales/religiosas	11.0	Sexual y religiosas	Ninguna
Somático/revisión	8.4	Somáticas	Revisión
Contaminación/limpieza	8.1	Contaminación	Limpieza

Al considerar las diferencias entre los estudios, se han desarrollado estudios meta-analíticos que buscaron aclarar las inconsistencias. Tales estudios, permitieron proponer 4 subtipos más específicos. Estos subtipos como se propone, se presentan consistentes tanto en población pediátrica, adolescente y adulta. Las dimensiones o factores propuestos incluyeron al subtipo de 1) contaminación/lavado, 2) obsesiones agresivas, somáticas, sexuales y religiosas/revisión, 3) atesoramiento y finalmente 4) simetría exactitud/orden. (23)

Sub-tipificar al TOC sobre las bases de fenomenología o psico-neurobiología puede servir para diversos propósitos. Esto seguramente permitirá una manera más precisa determinar la fisiopatología de los síntomas del TOC, así como para determinar características pronósticas, para una mejor proyección de la respuesta clínica a futuro y un mejor tratamiento. Estas dimensiones o subtipos propuestos por análisis factorial, a su vez han sido relacionadas a distintos patrones de transmisión genética, comorbilidad y respuesta a tratamiento. (12)

Aspectos neurobiológicos en el TOC

Las teorías neurobiológicas del TOC se han derivado de resultados en estudios funcionales de neuroimagen. Estas técnicas, indirectamente miden los niveles de actividad en áreas específicas del cerebro y por tanto son usadas para determinar si las áreas que se piensan que están involucradas en el TOC, están anormalmente activas en pacientes con este trastorno. Se han utilizado Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), la Tomografía Computada por Emisión Única de Fotones (SPECT, por sus siglas en inglés), la Resonancia Magnética por Espectroscopia (RME) y la Resonancia Magnética Funcional (RMf). (24)

Estudios clínicos con PET y 18 fluorodeoxyglucosa (FDG), reportaron un incremento en el metabolismo de la glucosa en la corteza órbito-frontal (COF) bilateral con predominio izquierdo, en el núcleo caudado (CA), el tálamo (TL), la corteza prefrontal (CPF) y en la corteza del cíngulo anterior (CCA) bilateral (25-28) Así, como disminución del metabolismo de la glucosa en la COF ántero-lateral y en el CA derecho, posterior a la respuesta a tratamiento farmacológico con un Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS), es decir, paroxetina. (29)

Otros estudios en pacientes con TOC con HMPAO-SPECT Tec99, cuya utilidad, establece una medida del flujo cerebral regional, han encontrado tanto incremento como decremento del flujo sanguíneo en regiones como el CA, el tálamo y en regiones corticales. (30)

Un estudio con RM con espectroscopia en TOC, evaluó diferencias regionales de metabolitos cerebrales como N-acetil-aspartato (NAA) lo cual se ha asociado a pérdida neuronal, así como combinación de glutamato/glutamina (Glx), mioinositol, colina y creatinina. Con hallazgos que reportan, que los pacientes con TOC presentaron niveles disminuidos de NAA, tanto en giro cingular como en el estriado derecho e izquierdo, y mayor Glx en el núcleo CA. (31-34)

Tales investigaciones, han contribuido al conocimiento de las bases neurales del TOC y han asociado fuertemente los síntomas de este trastorno con la activación de la COF, la CCA, el estriado, el Tálamo, la corteza temporal y la frontal lateral, la amígdala y la ínsula. No obstante, los resultados son muy heterogéneos, probablemente por la selección de los

pacientes y a las diversas formas de selección de áreas o regiones de interés estudiadas (ROI, por siglas en ingles). (24)

Otro tipo de evaluación de las áreas implicadas en la fisiopatología del TOC han sido los estudios que inducen la aparición de síntomas obsesivo-compulsivos y ver cuáles áreas se activan en estas circunstancias (Tabla 2). (35-45)

Tabla 2. Estudios con provocación de síntomas del Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Autor Sujetos	Estudio	Resultados
Zohar y Cols 1989 10 TOC	SPECT	Incremento de FSC con exposición imaginaria y disminución de FSC en exposición en vivo.
Rauch y Cols 1994 8 TOC	PET	Incremento en FSC en CA derecho, y COF bilateral y CCA izquierda.
McGuire y Cols 1994 4 TOC	PET	Activación de frontal inferior, cíngulo posterior, estriado, GP, TL, Hipocampo y disminución de CFPD y parieto-temporal.
Hollander y Cols 1995 14 TOC.	SPECT	Incremento de perfusión cortical global
Cottraux y Cols 1996 10 TOC 10 Controles	PET	Incremento de COF predominio derecho Mayor incremento en TL y PT en controles. Pacientes con mayor incremento en regiones temporales superiores
Breiter y Cols 1996 13 TOC 6 Controles	RMf	Activación bilateral en corteza orbital, frontal y temporal bilateral, CCA, Amígdala, CA derecho y NL.
Rauch y Cols 2002 9TOC	PET Pre y post tratamiento	Activación ante estímulos provocadores en COF Anterior y COF Posterior Correlación positiva entre FSC y CCA y subsecuente mejoría con ISRS
Chen y Cols 2004 10 TOC	RM PWI	Mayor FSC en COF bilateral, NC Der. y TL Der.

Nakao y Cols 2005 10 TOC	RMf Pre y post tratamiento	Después de mejoría de los síntomas, las áreas de COF, CPFDL y CCA activadas en provocación disminuyeron.
Simon D y Cols. 2010 14 TOC vs 14 Controles	RMf Imágenes aversivas y neutras vs IEPSOC	Los pacientes mostraron incremento en señal BOLD Vs controles en COF derecha, CPFDL izquierda. Mayor activación en TL izquierdo, NC derecho y claustrum izquierdo. Mayor Activación de amígdala izquierda ante exposición breve vs prolongada.
Simon D y Cols 2014 21 TOC vs 21 controles	RMf Imágenes aversivas y neutras vs IEPSOC	Pacientes con Mayor activación en amígdala izquierda. Además : TL izquierdo, CA, N STL, GT medial, GP, COF derecha, CPF ventro-medial, ínsula anterior y giro parahipocampal.

FSC: flujo sanguíneo cerebral, **CA:** Caudado, **TL:** Tálamo, **PT:** putamen, **NL:** núcleo lenticular, **COF:** corteza orbito-frontal, **CPFDL:** corteza prefrontal dorso-lateral, **CCA:** corteza del cíngulo anterior, **NSTL:** núcleo sub talámico, **GP:** globo pálido, **GT:** giro temporal. **IEPSOC:** imágenes específicas provocadoras de síntomas Obsesivo compulsivos.

Hallazgos Neuropsicológicos en el TOC:

Los modelos neurobiológicos que se han revisado, correlacionan con alteraciones en el funcionamiento de vías cortico-estriado-tálamo-corticales y han derivado en hipótesis sobre las funciones neuropsicológicas subyacentes a estos sistemas fronto-estriatales que pueden estar alteradas en TOC. Dado que las cortezas orbito-frontal, dorsolateral y cingular anterior, junto con su conexión con ganglios basales, son consideradas áreas de primer orden en el funcionamiento ejecutivo, distintos estudios se han centrado en su evaluación. Al respecto, se han denotando diferencias significativas en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con TOC, quienes se desempeñan pobremente en relación a sujetos controles. Ante esto, se reconocen algunas inconsistencias acorde con la variedad de pruebas seleccionadas y los sujetos de estudio. Dadas las diferencias entre distintos estudios, se llevó a cabo meta-análisis que incluyó 113 estudios (más de 300 pacientes con TOC) el cual encontró diferencias significativas en tamaño el

de efecto de todos los dominios evaluados (atención, función ejecutiva, memoria, habilidades visoespaciales, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo) así como en los subdominios (atención sostenida, planeación, inhibición de respuesta, cambio de respuesta/flexibilidad cognitiva, memoria verbal/no verbal, habilidades visoespaciales, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y memoria de trabajo espacial) indicando un bajo desempeño en todas en promedio. Se reportó un tamaño de efecto medio y alto solo en el dominio de memoria, un tamaño del efecto medio en atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, y un tamaño de efecto bajo en memoria de trabajo y habilidades visoespaciales. (46)

Con los hallazgos neurpsicológicos y particularmente aquellos relacionados con el funcionamiento ejecutivo, se han propuesto dos principales dominios alterados en el TOC: en inhibición (motora y cognitiva) y en planeación. Como se ha revisado, a los problemas en tales áreas, se suman las fallas en memoria, atención y habilidades visoespaciales. (47)

La respuesta de inhibición y la habilidad de cambio de respuesta (set shifting), se relacionan en el TOC con fallas en inhibir o cambiar la atención sobre los pensamientos intrusivos o conductas motoras a unas más placenteras, y a su vez, se han propuesto como un marcador neurobiológico o endofenotipo clínico. (48) En pruebas *Go/Nogo*, los pacientes con TOC presentan más errores de comisión y repuestas motoras indecuadas a estímulos no relevantes. (49)

Los problemas en planeación reportados en pacientes con TOC y subtipos clínicos, se han reforzado por hallazgos en otros dominios cognitivos relacionados. Por ejemplo, los problemas de memoria relacionados con la

organización de la información (codificación y/o recuperación) y con los procesos de evocación, secundarios a fallas para emplear adecuadas estrategias de organización. Se han reportado por algunos autores, además, fallas en habilidades espaciales en pruebas que son dependientes de estrategias y que se relacionan a problemas en funciones ejecutivas. (50)

Correlatos neurales de los subtipos de TOC:

La relación entre la extensión del déficit neuropsicológico, la alteración neurobiológica y la presencia de una dimensión específica del TOC ha sido de gran interés. Se han reportado diferencias entre distintos subtipos o dimensiones del TOC, tanto clínicas como epidemiológicas, con distintos patrones de comorbilidad y respuesta a tratamiento. Algunos estudios han examinado los correlatos neurales de las distintas dimensiones y en particular de los subtipos de lavado, revisión y atesoramiento. (51-53)

En un estudio con PET en pacientes con TOC con predominio de síntomas de revisión, se provocaron síntomas usando un paradigma de estimulación auditiva con frases generadoras de obsesiones vs estímulos auditivos neutros. Se identificó un incremento significativo de actividad en la COF así como en la corteza temporal superior y, contrario a hallazgos previos, una baja actividad en ganglios basales. (54)

En otro estudio, Rauch y Cols (1998) reportaron que los pacientes con subtipo revisor, presentaron incremento bilateral del flujo sanguíneo cerebral en el estriado, mientras que en aquellos de subtipo lavador, mostraron un incremento en la CCA bilateral y en la COF izquierda. Estos pacientes fueron

examinados mientras realizaban una prueba que implicaba presentación de claves visuales más que un estímulo relevante al síntoma. (55)

Un estudio con resonancia magnética funcional (RMf) por Phillips y Cols (2000), comparó pacientes con TOC con predominio de síntomas de lavado (n=7) y de revisión (n=7) vs controles (n=14), mientras se les presentaban estímulos aversivos visuales (fotografías con imágenes de contenidos aversivos de contaminación). Los autores reportaron que los sujetos TOC denominados lavadores, mostraron mayor activación de regiones implicadas en la emoción y percepción del disgusto (regiones visuales e ínsula anterior) ante estas imágenes aversivas. Los sujetos TOC denominados revisadores, presentaron activación de regiones frontoestriadas y el tálamo. (51) Hay evidencias de que los sistemas neurales en la mediación de respuestas de ansiedad en sujetos normales, son similares a los identificados ante provocación de síntomas en TOC, esto sigiere un sistema de regulación emocional disfuncional donde las respuestas emocionales exageradas se presentan en contextos inapropiados. (53)

Estos resultados, concuerdan con lo reportado por Shapira y Cols en 2005, donde se encontró una mayor activación en la ínsula derecha, la CPF ventro-lateral (área 47 de Brodmann) y el giro para-hipocampal en pacientes con predominio de síntomas de contaminación/lavado. (56)

Por las limitaciones de estos estudios previos que incluyen la división artificial de entre lavadores / revisadores, así como el uso exclusivo de imágenes aversivas relacionadas a lavado, Mataix-Cols y Cols (2004), estudiaron mediante RMf con paradigmas de provocación de síntomas, los correlatos neurales entre subtipos clínicos (lavadores, revisadores y atesoradores), en 17 pacientes con TOC multisintomáticos vs 17 controles.

Ellos encontraron un incremento de ansiedad subjetiva tanto en controles como en pacientes, pero significativamente mayor en estos últimos. Los pacientes, ante estímulos aversivos de contaminación, a diferencia de los controles, mostraron mayor activación de las regiones prefrontales ventromediales bilaterales (CCA y giro órbito-frontal) y núcleo caudado derecho. Los sujetos con TOC en relación con los controles ante estímulos aversivos de revisión mostraron mayor activación en áreas atencionales y motoras incluyendo región subtalámicas núcleos de la base como putamen/globo pálido derechos, tálamo derecho y áreas corticales dorsolaterales. De manera similar, se presentó una correlación positiva de la gravedad de la sintomatología de revisión y la activación en globo pálido bilateral y putamen/tálamo izquierdos. Hallazgos que son consistentes con otros estudios ya mencionados. (52)

Con lo anterior, algunos autores fundamentan respecto al subtipo revisión, la importante relación que hay al identificar predominio de activación en regiones CPF dorsales, tálamo y putamen, las cuales a su vez se han asociado en otros estudios con el desempeño en pruebas atencionales y motoras. Mientras, que en pruebas no atencionales, la ansiedad que estos sujetos presentan, se ha asociado a la atención exagerada a los detalles, más que a alguna alteración en procesamiento de emociones. Los sujetos controles presentaron mayor activación de regiones prefrontales inferiores izquierdas ante estímulos aversivos, regiones que se han asociado con supresión de emociones negativas. (52)

Un estudio posterior por Jhung K y Cols (2014), con RMf y dirigido a la evaluación del subtipo clínico de contaminación/lavado con provocación de síntomas, aportó resultados interesantes. Se incluyó a pacientes con subtipo predominante de lavado para comparar en términos de

conectividad límbica, a pacientes con TOC sin predominio de contaminación/lavado (tenían otros síntomas dominantes como revisión y orden) y sujetos controles. Los pacientes, presentaron conectividad del putamen dorsal con la corteza temporal superior izquierda y del caudado dorsal con la corteza temporal superior derecha. El subtipo de contaminación/lavado presentó menor conectividad funcional del putamen ventral con la Ínsula ,mientras que el grupo TOC sin contaminación lavado demostró mayor conectividad funcional del putamen dorsal con la corteza órbito-frontal y menor conectividad funcional del putamen ventral con la CPFDL. Ante el paradigma de provocación de síntomas, los pacientes con TOC mostraron patrones de conectividad diferente entre el putamen ventral, la COFC y la corteza temporal lateral y del putamen dorsal y la sustancia blanca derecha. El subtipo contaminación/lavado presentó incremento funcional entre el estriado ventral y la ínsula derecha, mientras que el grupo de pacientes comparativo mostró disminución funcional entre el putamen ventral y la corteza prefrontal medial. (57)

Hallazgos neurpsicológicos en subtipos clínicos de TOC

En particular, y acorde a los subtipos clínicos de TOC considerados en este documento, los subtipos clínicos más estudiados en el ámbito neuropsicológico son precisamente los subtipos de lavado y revisión. A este respecto, hacemos alusión a este tema con los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó los estudios más significativos y representativos para este motivo. Esta revisión, incluyó un total de 355 pacientes con subtipos de lavado o subtipo de revisión. Se reportó, que los pacientes con el subtipo lavador, se desempeñan mejor que aquellos de subtipo revisor en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas. Estas pruebas incluyeron ámbitos como: atención sostenida, solución de

problemas, planeación, respuesta de inhibición, cambio de tarea/flexibilidad cognitiva, memoria verbal, memoria no verbal y velocidad de procesamiento. Por tanto, estas diferencias presuponen una mayor alteración de funciones ejecutivas en aquellos pacientes con subtipo revisor. Estos hallazgos se podrían explicar y fundamentar por la evidencia en este subtipo, de una activación amigdalina anormal. (58) Esto, implicaría una mayor activación del circuito neuronal de temor y el consecuente sesgo atencional relacionado con información ligada a la amenaza que reduce la habilidad de cambiar atención que a su vez requiere habilidades de inhibición y flexibilidad cognitiva. Los subtipos no presentaron entre sí diferencias significativas en área de memoria verbal y no verbal. (59)

Puede considerarse que las inconsistencias de reportes en la literatura de neuroimagen en general podrían deberse en parte a la selección de pacientes con perfiles mixtos de síntomas, y en particular ante la evidencia que otorgan los hallazgos en cada subtipo clínico. Por lo anterior, se requieren estudios que continúen examinando las respuestas neurales asociadas con provocación de síntomas de diferentes dimensiones que puedan ayudar a determinar las condiciones que hacen que una respuesta neural anormal a un estímulo emotivo se asocie con los diferentes subtipos de síntomas obsesivo compulsivos.

Potenciales relacionados con eventos (PREs)

Los PRE's son los cambios en la actividad eléctrica cerebral, registrados sobre el cuero cabelludo y asociados en el tiempo con la aparición de un evento, ya sea un estímulo o un proceso cognitivo. En los mismos, se distinguen diversos componentes que se identifican por su

latencia, amplitud y polaridad. La amplitud se debe medir por las características de la onda en relación al registro basal que en general se define como, el nivel de voltaje que por algún periodo precede a un estímulo o evento. La latencia puede ser medida en términos de la relación temporal entre la característica de la onda y el estímulo o evento de interés. (60)

Definición y extracción de componentes de PREs:

Esto ha llevado a que los PREs puedan ser definidos más frecuentemente en términos del procesamiento de la información, con la cual se correlacionan a la función cognitiva que se desempeña en el cerebro en el momento en que se registran. La función cognitiva se especifica por la naturaleza de las variables independientes, las cuales al manipularse afectan el componente, así como por la relación observada entre el componente y otras medidas. Con esto, es muy posible que un componente sea identificado con una característica particular de la onda que refleja la actividad de múltiples generadores dentro del cerebro. (61)

En general se distinguen dos tipos de componentes. Por un lado, una serie de componentes cuyas características (amplitud, latencia y topografía) dependen de las propiedades físicas del estímulo sensorial (como modalidad e intensidad). Estos se denominan componentes exógenos, los cuales son independientes del sujeto, por lo que no se pueden asociar a manipulación cognitiva. Hay otros componentes, denominados endógenos, cuyas características dependen de la naturaleza del sujeto y su interacción con el estímulo y varían en función de factores como la atención, relevancia de la prueba y el procesamiento requerido para el estímulo. (60) Aunque esta clasificación tiende a ser una simplificación de un estado real, sólo como dimensión, se considera que los componentes que

se presentan dentro de los primeros 100ms tienden a ser exógenos y los posteriores a este tiempo tienden a ser endógenos. (61,62).

PREs en el TOC:

Ha pasado ya mucho tiempo desde la descripción de los PREs (Walters 1964) y del componente P300 (Sutton 1965), pero sus aplicaciones clínicas han generado el interés por psicólogos, y psiquiatras, aunque no se ha dado aún la misma utilidad que ya tienen los Potenciales evocados sensoriales en neurología. (62) Aunque los potenciales endógenos se conocen desde la década del 60, no han sido introducidos en la práctica clínica como lo fueron los potenciales exógenos o sensoriales. Esto quizás se ha debido a la dificultad diagnóstica y terapéutica de los trastornos psiquiátricos, así como al hecho de que los PREs cognitivos dependen de la naturaleza del sujeto y de su interacción con el estímulo. No obstante, su asociación con los distintos procesos cognitivos les confiere una ventaja para evaluar funciones corticales y reactividad con una alta resolución temporal y de manera no invasiva. (62)

Los pacientes con TOC han sido evaluados mediante esta técnica y entre los componentes cognitivos más estudiados se encuentran el componente P300 y el componente N200, obtenidos tanto con estimulación auditiva como visual. El componente P300 se observa como onda positiva aproximadamente a los 300 mgs después del estímulo y se ha considerado, que esta relacionado con la asignación de los recursos atencionales y actualización de la memoria de trabajo en respuesta a estímulos relevantes, mientras N200, es una onda negativa después de los 200 mgs, que se ha asociado con procesos cognitivos de monitoreo de conflictos, identificación del estímulo y su distinción. (60-62)

Cielski y Cols. (1981) y Beech y Cols (1983), ambos con una muestra de 8 sujetos con TOC vs 8 controles, obtuvieron PREEs con tareas visoespaciales de discriminación de figuras con distintos niveles de dificultad. Ellos observaron en los controles un incremento en la latencia y en la amplitud de los componentes N200 y P300 en la medida que aumentaba la complejidad de la tarea, mientras que en los pacientes disminuyeron la latencia y la amplitud de dichos componente. (63,64) Esto llevó a Beech y Cols., a postular que las latencias cortas se relacionan con un incremento del control inhibitorio y que sugieren la presencia de un potencial especial a ser hiperalerta y a presentar reacciones defensivas ante estímulos mínimos. (64)

Malloy y Cols. (1998), con la hipótesis de anormalidad frontal en pacientes con TOC y en espera de cambios en el componente P300 obtenido en un paradigma "Go-NoGo" con potenciales visuales, estudiaron 18 pacientes con TOC y 18 controles. Los pacientes, mostraron significativamente una menor amplitud y extensión en el P300 respecto a los controles en la prueba "NoGo", sugiriendo menor actividad en las áreas orbito-frontal y Temporal anterior. Otros componentes tales como el N100, el P100, el N200 y el P200 no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. (65)

Towey y Cols., (1990) estudiaron componentes con una tarea "Oddball" de discriminación auditiva (que consistió en presionar un botón al escuchar el ruido raro fuerte de dos chasquidos sin esperar velocidad o exactitud), en 10 pacientes con TOC sin tratamiento vs 10 sujetos control. Estos autores reportaron que los pacientes tenían una mayor amplitud del componente N200 y ondas negativas lentas (ONL) en la tarea fácil, sin el

incremento esperado en la latencia de N200 y P300 en la tarea difícil, lo cual fue similar a lo reportado por Beech ante tareas difíciles. (64,66) Además, Towey y Cols., encontraron y reportaron una tendencia a presentar una asimetría izquierda en la amplitud del N200, siendo mayor en los pacientes que en los sujetos controles. (66) Estos hallazgos concuerdan con lo referido previamente por Baxter y Cols., quienes refirieron mayor metabolismo en giro orbital izquierdo de los pacientes con TOC respecto a los controles. (67)

Posteriormente, Towey y Cols (1993), en una muestra mayor de pacientes con TOC y de controles (17 pacientes vs 16 sujetos controles), reportaron en los pacientes con TOC una mayor negatividad del N200 ante estímulos auditivos correctos. Se observó a su vez, en los pacientes con TOC un menor incremento en latencias de N200 y P300 ante la tarea difícil, así como asimetría hemisférica con mayor amplitud del N200 izquierdo en comparación con los controles. Ante estos resultados, los autores consideraron que las alteraciones descritas en los PREs de los pacientes apoyaban la hipótesis de "hiperalertamiento" cortical o "sobreatención" a estímulos sobresalientes dados por una mayor actividad frontal. (68)

En 1994, Towey y Cols., asumen que en el TOC la falta de incremento de latencia es independiente de la modalidad sensorial de la prueba pero no así para la amplitud por ser su hallazgo contrario a lo referido en pruebas con estímulos auditivos (con menor amplitud de P300). (69)

Morault y Cols., (1997), utilizaron un paradigma Oddball de palabras disilábicas para estudiar 13 pacientes con TOC y 13 sujetos controles. Los pacientes mostraron menor amplitud en N200 en las derivaciones mediales, lo que les hizo pensar que este resultado era modalidad específico. Existió incremento de latencia de N100 y P200 pero latencias cortas en N200 y P300. Los intervalos P200-N200 y N200-P300 estuvieron disminuidos, lo que indicó

aceleración de N200 y P300. En las derivaciones parasagitales se encontraron componentes más positivos en hemisferio izquierdo. Estos resultados llevaron a los autores a considerar que estos componentes son etapas rápidas de procesamiento de información: (N200) de evaluación del estímulo y (P300) de síntesis perceptual. (70)

Un año después, Morault y Cols. (1998), aplicaron el mismo paradigma en 21 sujetos con TOC vs 21 control sanos, con el propósito de evaluar los cambios tras el tratamiento farmacológico. Ellos encontraron que los respondedores al tratamiento, presentaron latencias más cortas de N200 y P300 y menor amplitud de N200 en la región medial; mientras que los no respondedores al tratamiento, tuvieron menor latencia en P200 y mayor amplitud en N200 ante estímulo infrecuente en hemisferio izquierdo. Lo que habla de mayor posibilidad de identificar a componentes con la respuesta al tratamiento farmacológico. (71)

Otros autores como Di Russo y Cols., han reportado incremento de amplitud de P300 con estímulos visuales en pacientes vírgenes a tratamiento farmacológico y sin comorbilidad, a diferencia de estudios previos, asumiendo a los lóbulos frontales como áreas de procesos de inhibición. (72)

En 2001, Sanz y Cols. evaluaron los cambios en relación con el tratamiento farmacológico instaurado en 19 sujetos con TOC y 19 sujetos control. Usaron potenciales auditivos y un paradigma Oddball. Previo al tratamiento, ellos encontraron baja amplitud de P300 y que la misma aumentaba después del tratamiento farmacológico; pero no existieron diferencias significativas pre o post tratamiento en relación con la latencia. Estos autores, consideraron que la baja amplitud de P300 en el TOC está relacionada a incertidumbre en la respuesta, así como que la incertidumbre

en toma de decisiones es uno de los principales aspectos en la psicopatología del TOC. (73)

Dado que se ha sugerido que la hiperactividad en las regiones frontales de pacientes con TOC puede deberse a una “hiperfijación” de la atención; Mavrogiorgou y Cols. (2002) con la finalidad de obtener una medida cortical de la hiperactividad en estos pacientes, evaluaron los sub-componentes de P300 (PREs auditivos), mediante un análisis de dipolo, en 21 pacientes con TOC y los compararon con los de sujeto controles. Ellos consideraron que uno de los aspectos que contribuyen a la baja sensibilidad de estas respuestas puede deberse a la superposición de sub-componentes de P300 (P300a y P300b), los cuales pueden reflejar procesos psicológicos y fisiológicos diferentes. Finalmente, reportaron una P300a sin diferencias significativas entre TOC vs controles, mientras que P300b presentó mayor amplitud y menor latencia (hemisferio derecho) en los pacientes. (74)

Al momento del hallazgo por Mavrogiorgiou y Cols., no se había reportado un resultado similar en PREs de modalidad auditiva. Mayores amplitudes fueron encontradas en otros componentes como el N200 por otros autores (Towey 1990, 1993. De groot 1997 y Miyata 1998) (66,75,76). Sólo Sanz y colaboradores reportaron hallazgos similares en la amplitud del P300 en pacientes no medicados en relación a los controles pero no usaron análisis de sub-componentes. (73)

Dentro de esta modalidad de PREs auditivos, y con lo señalado en reportes previos acerca de que las diferencias tanto en latencia como en amplitud de P300 podrían deberse a diferencias entre los subcomponentes P300a y P300b; se realizó un estudio piloto en 21 sujetos con TOC. El mismo evidenció que existieron diferencias significativas, ni en amplitud ni en

latencia, en el componente P300a en los sujetos controles; sin embargo, el componente P300b si presentó mayor amplitud y menor latencia en los pacientes. (74) Se buscó replicar estos hallazgos en una muestra mayor incluyendo 63 sujetos con TOC comparados con 63 controles. Este segundo estudio, si replicó los hallazgos concernientes a la amplitud y latencia de P300a; y para P300b, se replicó el hallazgo de mayor amplitud en sujetos con TOC en comparación con los sujetos controles pero no así para la latencia. (77)

Como se mencionó, una amplitud disminuida en el componente P300 de modalidad visual se encontró en tres estudios previos (Ciesielsky 1981, Beech 1983 y Malloy 1989) en contraste con los hallazgos de Mavrogiorgiou 2002. Es importante destacar que los pacientes en estos estudios con modalidad visual estaban medicados y sin especificar tipos de tratamiento o reporte de severidad de la enfermedad. (63-65,74)

PREs y su correlato con hallazgos neuropsicológicos en TOC.

Los resultados encontrados en los diferentes componentes de los PREs han conducido al estudio de su relación con los distintos procesos cognitivos en base a estudios de desempeño neuropsicológicos como una manera de relacionar el tipo de daño cognitivo reflejado por el cambio de un componente específico.

En los estudios neuropsicológicos en TOC como se ha mencionado, han revelado evidencia de problemas en habilidades visoespaciales, memoria no verbal y funciones ejecutivas. Se ha reportado, además, déficit en pruebas de memoria ejecutiva y visual, lo que sugiere y refleja disfunción fronto-estriatal. (78)

Okasha y Cols., evaluaron a 30 sujetos con TOC, y los compararon con 30 sujetos controles utilizando potenciales relacionados a eventos auditivos y pruebas neuropsicológicas. Consideraron por primera vez gravedad y subtipos de síntomas (unos predominantemente obsesivos con contenido sexual), otros predominantemente compulsivos (revisadores principalmente) y aquellos con contenidos mixtos. Los pacientes con TOC, mostraron desempeño inferior a los sujetos controles con pobres habilidades de cambio, control mental, flexibilidad y abstracción en acuerdo con alteración cortical frontal reconocida en el TOC, así como mayores alteraciones viso-espaciales, principalmente en reconocimiento visual, lo que sugiere una alteración temporo-parietal. La cronicidad, correlacionó con mayor deterioro de habilidades viso-espaciales en el hemisferio derecho. En relación con los subtipos de síntomas, solo se reportó, que aquellos pacientes con predominio de obsesiones tuvieron mayor problema en habilidades de memoria visual inmediata. (79) En los otros componentes evaluados en este estudio, N100 y P200 (complejo que refleja función de corteza auditiva primaria), así como en N200, se reportó que los pacientes presentaron una mayor amplitud en P200 ante el estímulo frecuente. Tal anomalía denotaría atención persistente por el estímulo irrelevante que no pueden ignorar. La menor amplitud encontrada en N200, en contraposición con otros estudios, la explican los autores por la inatención al estímulo relevante, ya que los pacientes no pueden distinguir del estímulo irrelevante secundario a una alteración selectiva de atención y a mayor interferencia con información procesada. Los casos crónicos tuvieron menor amplitud de N100 y acortamiento de P200. Los pacientes predominantemente compulsivos presentaron mayor latencia en N100 que en aquellos predominantemente obsesivos y los mixtos. Este último grupo, también presentó mayor latencia en P200 y N200 para procesamiento del estímulo y peor atención selectiva (disminución de amplitud de N200). (79)

Otro estudio que correlacionó los hallazgos neuropsicológicos con potenciales relacionados a eventos auditivos en paradigma de Oddball, fue el de Kivircik y Cols., en 31 pacientes y 30 sujetos control. Tras aplicación de pruebas neuropsicológicas, no se reportaron diferencias significativas entre ambos grupos; pero si se identificó una corta duración de P300 y una correlación negativa, entre la duración de la Prueba de Stroop (mide atención selectiva y flexibilidad cognitiva) y la amplitud del P300, es decir, a mayor duración de la prueba, se presentó menor amplitud del P300. Según los autores, este hallazgo podría implicar un retraso en procesamiento de información. También reportaron, una correlación positiva significativa entre el tiempo de ejecución de una prueba usada para evaluar funciones frontales (particularmente del hemisferio derecho) y la duración de la enfermedad, donde los pacientes con mayor tiempo en la prueba tuvieron mayor duración de la enfermedad. Además, observaron que a mayor gravedad del TOC, por YBOCS, existía una mayor latencia de P300. (80)

Se han considerado otros componentes en el estudio de pacientes con TOC. Tal es el caso del componente P600 (componente que se presenta entre los 500 y 800 ms posterior a un estímulo esperado), el cual refleja la terminación de alguna operación sincronizada posterior a la detección del estímulo. Papageorgiou y Cols. (2003), evaluaron a 20 pacientes con TOC y 20 controles con potenciales auditivos y pruebas neuropsicológicas. Ellos encontraron que en los pacientes había mayor amplitud de P600 que involucra áreas temporo-parietales y mayor latencia de P600 en el área centro-parietal. En este estudio, se sugiere que la latencia se incrementa en relación a la dificultad de seleccionar respuesta o alteración de memoria verbal. (81)

Valencia afectiva de imágenes en PRE's

El proceso de evaluación afectivo de las imágenes con PRE's ocurre en concordancia con la relevancia emocional del estímulo. Hallazgos iniciales como el de Lifshitz en 1996, sugirieron que imágenes desagradables y placenteras a diferencia de las neutras producían un mayor componente positivo entre los 350 y 450 milisegundos posterior al estímulo. (82) Autores como Begleiter en 1967 y 1969, reportaron cambios en los PREs visuales ante condicionamiento mediante palabras con valencias desagradables, placenteras y neutras: mayor amplitud ante estímulos asociados con palabras desagradables. (83,84)

Otros reportes como el de Radilova en 1989, reforzaron tal hallazgo en componentes medios y tardíos, mostrando mayor amplitud en el componente P300 a imágenes displacenteras (cuerpos mutilados) y placenteras (contenidos eróticos), comparado con el de las imágenes neutras. Esto sugiere, que las imágenes intensas provocan incremento del componente P300 independientemente de la naturaleza de la emoción provocada: placentera o displacentera. En general, se ha considerado que los estímulos displacenteros pueden producir una mayor respuesta emocional que los estímulos placenteros. (85)

La valencia del estímulo se ha observado que tiene influencia en la latencia del componente N200 el cual se traslapa con el componente negatividad posterior temprana (EPN, por sus siglas en ingles). Estímulos displacenteros provocan una disminución en la negatividad de N200 comparado con estímulos placentero y que se relaciona, según Carreti y cols. en 2004, con la corteza de cíngulo anterior. Esto fue determinado a través de un análisis de fuentes de la actividad eléctrica cerebral. (86,87)

La modulación de la amplitud de N200 entre niveles de activación, algunas veces presenta mayores cambios en el hemisferio derecho en relación con el izquierdo. Los patrones de habituación que diferencian entre categorías de imágenes afectivas dentro este rango de latencias no se han observado y hay poca evidencia de que los cambios temporales de N200 sean asociados con la categoría afectiva de la imagen (Olofsson 2007). (88)

El componente P300 se ha asociado con actividad fásica del núcleo coeruleus y el sistema neuromodulador de norepinefrina (LC_NE). (Nieuwenhuis 2005; Pineda 1989). (89,90) Esta hipótesis propone, que este sistema está activado por eventos que son relevantes para una conducta dirigida a objetivos. Además, se ha especulado que la mayor latencia de los PREs a imágenes afectivas es secundaria a actividad de este sistema (Schupp 2006). (91) La amplitud de P300 está relacionada también a una modulación fásica por características del estímulo y pruebas hipotéticas proponen que sea generado por el mismo sistema LC_NE (Cuthbert 2000). (92) Por tanto, los hallazgos sugieren, según Olofsson y Cols, una mayor modulación de amplitud ante imágenes de valencia desagradable, lo que pudiera indicar que estas valencias preferentemente atraen atención en el procesamiento de la información. (88)

En resumen, muchas de las limitaciones de los estudios referidos pueden deberse a los sujetos elegidos y el efecto que en particular generan las distintas dimensiones del TOC, por lo que sería importante seguir profundizando en elementos que permitan caracterizar mejor los subtipos de este trastorno y los factores que con estos se presentan, con la finalidad de mejorar los abordajes y alternativas terapéuticos.

JUSTIFICACIÓN

Los resultados obtenidos con estudios de neuroimagen involucran, en general, a las regiones fronto-temporales y estriadas; sin embargo, existen ciertas variaciones en cuanto a la localización de las estructuras o regiones involucradas en el TOC. Esto podría explicarse por el hecho de que, bajo un mismo diagnóstico clínico, se incluyen subtipos diferentes del trastorno. Por otra parte, se han realizado estudios teniendo en cuenta algunos subtipos de TOC (fundamentalmente lavadores y revisores) que sugieren activación en ciertas regiones cerebrales de acuerdo a cada subtipo clínico.

Los PREs constituyen una técnica de baja resolución espacial pero alta resolución temporal, no invasiva y mucho más económica que los estudios de imágenes funcionales. Se han descrito cambios en las latencias y amplitudes de algunos de sus componentes (fundamentalmente P300 y N200) en los pacientes con TOC pero no se ha llevado a cabo todavía una investigación de acuerdo al subtipo de síntomas predominante ni con estímulos que provoquen dichos síntomas.

Por tanto, se considera de interés básico-clínico realizar un estudio en pacientes con TOC, mediante PREs visuales obtenidos con estímulos que provoquen los síntomas del trastorno, en los dos subtipos más frecuentes de TOC (lavado y revisión). A través de esta investigación podría determinarse si las alteraciones cognitivas sugeridas por los PREs guardan alguna relación con los hallazgos de las imágenes funcionales, entre subtipos de TOC, adquiridas en paradigmas de provocación de síntomas.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- El paradigma diseñado para esta investigación con estímulos visuales aversivos contaminación/revisión y estímulos neutrales no aversivos ¿Generará componentes N200 y P300 en sujetos controles sanos?
- ¿Existirán diferencias significativas entre los componentes N200 y P300 generados por estímulos aversivos visuales (contaminación/revisión) entre sujetos controles sanos y pacientes con TOC (subtipos lavador/revisor)?
- ¿Existirán diferencias significativas en los componentes N200 y P300, obtenidos con estímulos aversivos de contaminación entre el subtipo lavador y el subtipo revisor del TOC?
- ¿Existirán diferencias significativas en los componentes N200 y P300, obtenidos con estímulos aversivos de revisión entre el subtipo lavador y el subtipo revisor del TOC?

HIPOTESIS:

- El paradigma diseñado para esta investigación con estímulos visuales aversivos contaminación/revisión y estímulos neutrales no aversivos si generará componentes N200 y P300 en sujetos controles sanos.
- Existirán diferencias significativas al menos en uno de los componentes (N200 o P300), generados por estímulos aversivos visuales (contaminación/revisión) entre sujetos controles sanos y pacientes con TOC (subtipos lavador/revisor).
- Se encontrarán diferencias significativas, en cualquiera de los componentes (N200 o P300) obtenidos con estímulos aversivos de contaminación, particularmente en el subtipo lavador.
- Se encontrarán diferencias significativas en cualquiera de los componentes (N200 o P300) obtenidos con estímulos aversivos de revisión, particularmente en el subtipo revisor.

OBJETIVO GENERAL:

Establecer los correlatos electrofisiológicos de los subtipos lavadores y revisores del TOC, mediante PREs visuales obtenidos con estímulos provocadores de síntomas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Diseñar un paradigma tipo oddball con estímulos visuales aversivos contaminación/revisión y estímulos neutrales no aversivos que logre generar los componentes N200 y P300 en sujetos controles sanos.

Comparar las diferencias de la amplitud de los componentes N200 y P300 obtenidos con estímulos aversivos en sujetos controles sanos y pacientes con TOC subtipos lavador y revisor.

Comparar las diferencias entre la amplitud de los componentes N200 y P300 evocados por estímulos aversivos de contaminación entre pacientes con TOC subtipo lavador y revisor.

Comparar las diferencias entre la amplitud de los componentes N200 y P300 evocados por estímulos aversivos de revisión entre pacientes con TOC subtipo lavador y revisor.

Metodología.

Diseño del estudio:

Se trata de estudio comparativo, experimental, transversal y homodémico.

Sujetos:

La muestra total estuvo conformada por 24 pacientes con diagnóstico de TOC (12 del subtipo lavador y 12 del subtipo revisor) y 10 sujetos controles sanos que cumplieron los criterios de inclusión. Se trató de una muestra por conveniencia ya que no fue sencillo reclutar a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión para subtipos más específicos, mejor caracterizados clínicamente y que estuvieran dispuestos a participar en la investigación.

Los pacientes fueron diagnosticados por dos médico especialistas en psiquiatría, de acuerdo a los criterios del DSM IV-TR. (2) Los médicos especialistas fueron, el autor de esta investigación y uno de los tutores (C. Lóyzaga Mendoza, J' de la Clínica de TOC del Instituto Nacional de Psiquiatría). Solo ingresaron al estudio aquellos pacientes en que ambos especialistas estuvieron de acuerdo en el diagnóstico y específicamente en el subtipo TOC.

También se evaluaron a 10 sujetos controles que participaron de manera voluntaria en el estudio, funcionalmente sanos, procedentes de la comunidad. Tanto a los pacientes como a los sujetos controles se les explicó detalladamente en qué consistía la investigación y todos firmaron una carta de Consentimiento Informado que evidenciaba su participación voluntaria en el estudio.

Locación:

La muestra quedo conformada por pacientes que acudieron a consulta de primera vez al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM) ubicado en la ciudad de México.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión para pacientes

1. Pacientes con diagnóstico de TOC de acuerdo al DSM IV-T con subtipo lavador o revisor claramente definidos y corroborado por dos psiquiatras de la clínica de TOC del INPRFM (C. Lóyzaga-Mendoza, L. Vargas-Álvarez).
2. Pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 15 a 50 años.
3. Escolaridad mínima de primaria
4. Diestros
5. Pacientes sin antecedente de tratamiento farmacológico previo y sin este tipo de tratamiento ni tratamiento cognitivo conductual en momento del estudio.
6. Sin enfermedades neurológicas
7. Se incluyeron pacientes con comorbilidad en el eje I, siempre y cuando el TOC fuera el diagnóstico principal y el motivo de atención y disfunción)
8. Pacientes que aceptaron su participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado

Criterios de inclusión para sujetos controles

1. Se determinó la ausencia de cualquier trastorno del eje I, mediante la aplicación del MINI-Plus y una entrevista clínica con uno de los psiquiatras del proyecto. En esta última se insistió en la verificación de que fueran sujetos funcionalmente sanos.

2. Sujetos de ambos sexos, con edades entre 15 y 50 años (pareados en edad y sexo con los pacientes).
3. Escolaridad mínima de primaria
4. Diestros
5. Los sujetos control firmaron un consentimiento informado, especialmente diseñados para ellos, de acuerdo a las evaluaciones y estudios que les fueron practicados.

Criterios de exclusión

- 1.- Uso de sustancias psico-activas en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.
- 2.- Una condición médica emergente (sistémica o neurológica) en el proceso de selección.

Criterios de eliminación

- 1.- Sujetos que se retiraran voluntariamente en cualquier momento durante el curso de la investigación.
- 2.- Sujetos que no cumplieran con todas las etapas de investigación.

Variables de estudio: Definición conceptual y operacional.

Variable independiente: Trastorno obsesivo-compulsivo.

Variables dependientes: Variables derivadas de las evaluaciones clínicas y electrofisiológicas.

Tabla 3. Variables clínicas dependientes.

Variable	Nivel de medición	Modalidad	Método
Diagnostico de Trastorno obsesivo compulsivo	Nominal	categoría	DSM IV-TR
Subtipo lavador	Nominal	categoría	Escala Yale-Brown Verificación de síntomas (síntoma blanco)
Subtipo revisor	Nominal	categoría	Escala Yale-Brown Verificación de síntomas (síntoma blanco)

Tabla 4. Variables dependientes derivadas de las evaluaciones electrofisiológicas.

Variable	Nivel de medición	Modalidad	Método
Amplitud de N200	De razón	Continua	Permutaciones EP Workstation Neuronic AC
Latencia de N200	De razón	Continua	Permutaciones EP Workstation Neuronic AC
Amplitud de P300	De razón	Continua	Permutaciones EP Workstation Neuronic AC
Latencia de P300	De razón	Continua	Permutaciones EP Workstation Neuronic AC

Tabla 5. Otras variables dependientes.

Variable	Nivel de medición	Modalidad	Metodo
Gravedad del TOC	Ordinal	Categórica	Escala de Yale-Brown
Impresión clínica	Ordinal	Categórica	Escala CGI
Edad de inicio	De intervalo	Discreta	Años
Sexo	Nominal	Categórica	Femenino/masculino

Instrumentos diagnósticos y clinimetría:

Formato de datos sociodemográficos

Este formato fue diseñado para este proyecto e incluyó espacio para nombre, sexo, escolaridad, estado civil, fecha de inclusión a la Clínica de TOC, expediente del INP y número de expediente de la clínica de TOC; así como nombre de familiares, dirección y teléfonos.

Formato de datos clínicos.

Este formato también se conformó para esta investigación y contenía la historia médica del paciente, la forma de inicio del trastorno, la edad de inicio y el tiempo en semanas en que acudió a atención especializada.

Escala de severidad de Yale-Brown para Trastorno Obsesivo Compulsivo (YBOCS por siglas en inglés)

Esta escala (Goodman 1989; Goodman 1989), se diseñó específicamente para medir la severidad de los síntomas obsesivos y compulsivos; tiene 10 ítems que se califica con puntuaciones de 0-4 donde 0 es la ausencia de los síntomas y 4 es la presentación extrema. La puntuación va de 0 a 40 con puntuaciones separadas para las obsesiones y las compulsiones. Posee un alto grado de consistencia interna, lo que sugiere que es un instrumento confiable para la evaluación de la severidad de los síntomas obsesivo-compulsivos. (15,16)

La validación en México fue realizada por Nicolini y Cols. (1996), quienes realizaron 105 entrevistas por 3 psiquiatras en 35 pacientes. Las intercorrelaciones entre jueces fueron significativas ($P < 0.001$) con una media total de correlación interevaluador de 0.88. Los resultados de alfa de Cronbach para cada juez estuvieron en el rango de 0.84-0.87. (93)

La Escala de Yale-Brown de verificación de síntomas obsesivos y compulsivos (YBOCSCL por siglas en inglés)

Esta escala se utiliza para la evaluación directa de los síntomas obsesivos y compulsivos y forma parte de la escala de severidad de la YBOCS. Consiste en más de 60 ejemplos de obsesiones y compulsiones de acuerdo a los subtipos. Dentro de las obsesiones los distintos ítems se dividen en agresión (10), contaminación (10), sexuales (5), atesorar (1), religiosos (2), simetría (2), misceláneas (11) y somáticas (2). Dentro de las compulsiones se dividen en: lavado y limpieza (5), revisión (7), repetición (3), contar, ordenar y guardar (1, respectivamente), misceláneas (5) y medidas preventivas (8). Estos reactivos se califican de acuerdo con la presencia en el momento de la evaluación (último mes), en otro momento del pasado (ausentes en el último mes) o a lo largo de la vida, como 1, 2 y 3, respectivamente. (15,16)

Escala de impresión clínica global (CGI, por sus siglas en inglés)

Este instrumento puede ser utilizado en cualquier evaluación diagnóstica (Beech P y Cols., 1992). Permite valorar el estado del paciente en un periodo de hasta 3 días antes del momento de evaluación, Consta de un solo reactivo, en el que el clínico asigna una calificación de 0 a 6 en donde 1 indica sin enfermedad, 2 enfermedad límite, 3 levemente enfermo, 4 medianamente enfermo, 5 marcadamente enfermo, 6 gravemente enfermo y 7 dentro de los pacientes más gravemente enfermo. La calificación se basa en el juicio médico y la experiencia del médico en la patología a evaluar. Esta escala fue validada para su uso en español y por ende, de amplio uso en población mexicana. (94,95)

Inventario de Beck

Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión (Beck A. 1966). Está compuesto por ítems relacionados con síntomas depresivos, como la desesperanza e irritabilidad, cogniciones como culpa o sentimientos como estar siendo castigado, así como síntomas físicos relacionados con la depresión (por ejemplo, fatiga, pérdida de peso y de apetito sexual). El BDI es bastante utilizado como herramienta de evaluación de la depresión por profesionales de la salud y por investigadores en diversas áreas con validación al español. (96, 95)

Escala de Ansiedad de Hamilton

Es una escala de estado (M. Hamilton, 1959), cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad. Consta de un total de 16 ítems que evalúan aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Cuenta además con un ítem que evalúa ánimo deprimido. Los puntos de corte recomendados son: 0-5 No ansiedad, 6-14 ansiedad leve, > 15 ansiedad moderada/grave. Instrumento validado en español (Lobo y Cols., 2002) y ampliamente utilizado en población mexicana. (97,98)

Mini plus.

Es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve (Sheehan D y Cols 1998), que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10, para obtener orientación y/o detección diagnóstica. Este instrumento se divide en módulos, identificados por letras, cada uno de los cuales corresponde a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas "filtro" correspondientes a los principales diagnósticos del trastorno. Instrumento validado en español (Ferrando L y Cols., 2004) y ampliamente utilizado en población mexicana. (99,100)

PROCEDIMIENTOS.

Evaluación clínica:

A cada paciente diagnosticado como portador de TOC se le aplicó la escala de verificación de síntomas de Yale-Brown con el objetivo de incluir a los sujetos dentro de uno de los dos subgrupos de acuerdo con el síntoma predominante: lavador o revisador.

Asimismo, se le aplicaron varias escalas clínicas adicionales (ver material) con el propósito de evaluar la severidad de los síntomas obsesivos-compulsivos y la severidad global de la enfermedad. Se recabaron los datos clínicos y demográficos en el expediente individual de cada paciente, diseñado ex profeso para este estudio.

Los sujetos control se reclutaron a través del equipo de investigación que emitió una convocatoria abierta a la comunidad.

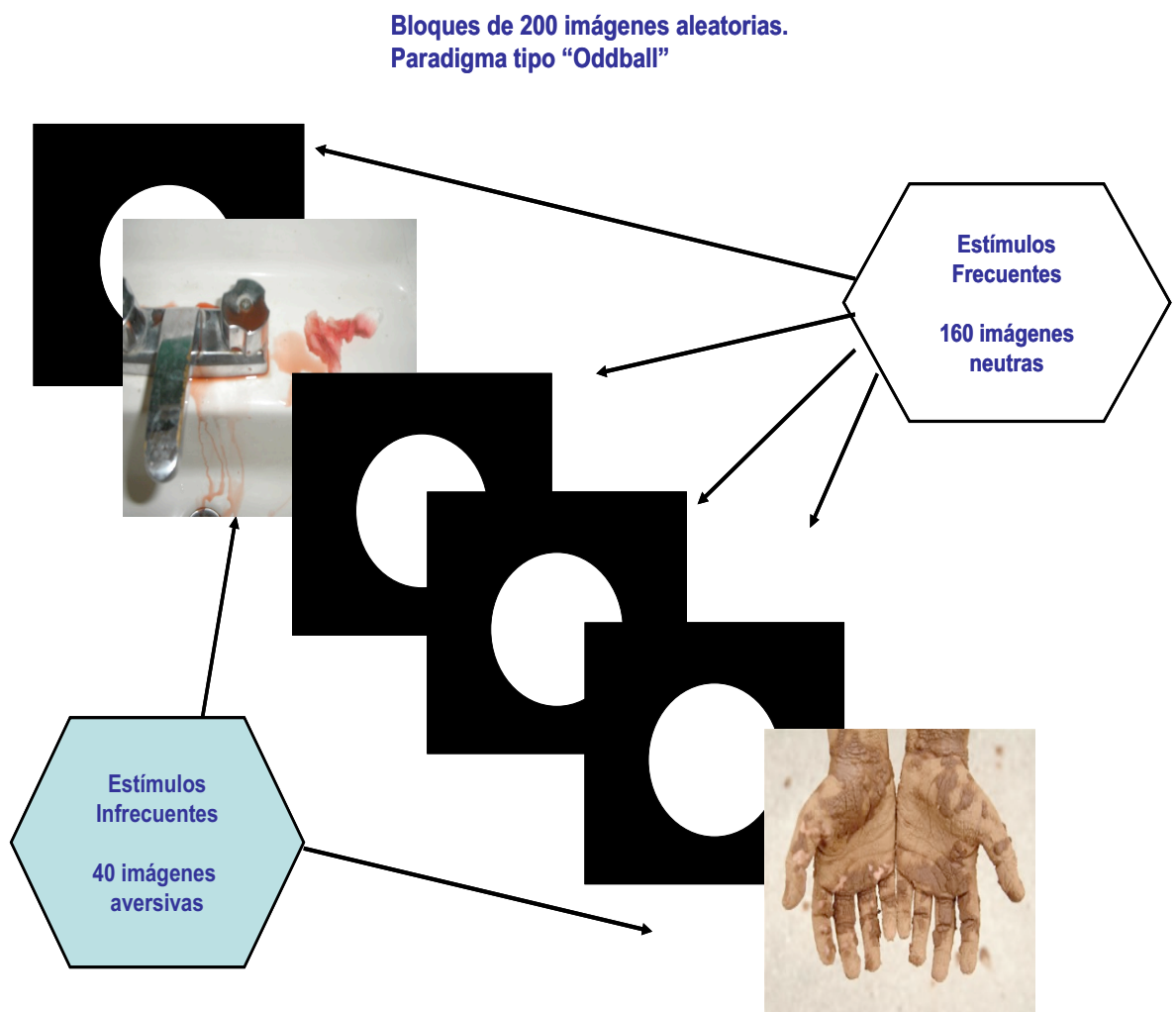
Obtención de PREs:

Cada sujeto del proyecto fue evaluado con dos bloques, con paradigmas tipo "oddball", configurado mediante el programa Mindtracer 2.0 de la firma Neuronic S.A. Dichos paradigmas estaban integrados por dos tipos de estímulos (frecuentes e infrecuentes). Los estímulos frecuentes consistieron en una figura geométrica simple: un círculo blanco en un fondo negro. Los infrecuentes fueron dos bloques de imágenes aversivas: uno con 40 imágenes con contenido de contaminación y otro bloque de 40 imágenes pero con contenido de revisión.

En cada bloque se utilizaron 200 estímulos de 500 msecs de duración, separados por un intervalo de 1000 msecs y combinados de manera

aleatoria: 160 fueron estímulos neutros (frecuentes: probabilidad de aparición de 0.8) y 40 tuvieron un contenido aversivo (infrecuentes: probabilidad de aparición de 0.2). Tanto los pacientes como los sujetos controles, fueron sometidos a un esquema experimental distinto que se determinó con un sistema aleatorio simple independientemente del subtipo predominante; es decir, un primer registro de PREs donde los estímulos fueron aversivos para el subtipo “lavadores” o “revisadores” y un segundo registro donde los estímulos fueron aversivos para el subtipo faltante. Se presentó una secuencia de 2 bloques con paradigmas tipo “oddball” estándar. Cada bloque durará aproximadamente 5 minutos. (Imagen 1)

Imagen 1. Diseño de paradigma tipo Oddball, con imágenes aversivas como estímulos infrecuentes e imágenes neutras como estímulos frecuentes.



Antes del inicio del paradigma experimental, se le indicó a cada sujeto, que respondiera oprimiendo el botón izquierdo del "mouse" cada vez que apareciera un estímulo infrecuente (imágenes aversivas de contaminación o de revisión) en su respectivo bloque, aclarándole que NO respondiera ante los estímulos frecuentes (circulo blanco sobre fondo negro). Antes de cada bloque se les pidió, según correspondiera, que se imaginaran estar en una situación particular mientras observaban las imágenes aversivas de contaminación/revisión.

Se les decía, por ejemplo: "imagine que estará en contacto con lo que se mostrará en las imágenes siguientes sin la posibilidad de poderse lavar posteriormente" (contaminación); "imagine que no esta seguro de si apagó o cerró los siguientes objetos o si hizo algo que dañó a otro y le es imposible regresar y revisar" (revisión).

Se les pidió también que calificaran su grado de ansiedad al final de cada uno de dos bloques (estímulos aversivos de contaminación y de revisión), por medio de una escala análogo-visual para ansiedad y para la intensidad de las obsesiones. Dicha escala consistió en una línea horizontal de 10 cms dibujada sobre un papel blanco y que tenia marcados cada uno de los 10 cms.

Las imágenes con contenidos aversivos de contaminación procedieron del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas o IAPS por sus siglas en ingles (Lang y Cols. 1999). (101), mientras que las imágenes de contenidos aversivos para revisadores se obtuvieron además de IAPS, de bancos de imágenes en la red de internet y fotografías tomadas por los investigadores. Las imágenes fueron evaluadas y seleccionadas en consenso por expertos (psiquiatras y psicólogos), así como por pacientes

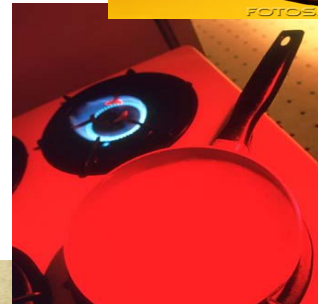
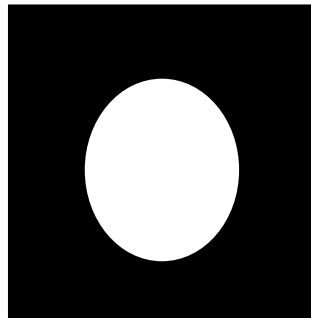
con diagnóstico de TOC de la clínica de Trastorno Obsesivo Compulsivo del INPRFM ya en tratamiento farmacológico. (imagen 2)

Imagen 2. Ejemplos de imágenes aversivas de contenidos de contaminación para subtipo lavador e imágenes con contenidos agresivos/violentos para subtipo revisor.

Imagen neutra.



Imágenes aversivas para lavadores



Imágenes aversivas para revisadores

Registro de PREs.

Los registros se realizaron en cubículo aislado en condiciones de semi-penumbra y con temperatura constante entre 20 y 22°C. Se le pidió a cada sujeto que se presentara con el cabello limpio, desayunado y no desvelado. La hora de registro fue entre las 10:00 y las 14:00 p.m.

Para la obtención de los PREs se utilizó con un gorro Electro-Cap International, Inc. (E.U.A.) de 19 electrodos, colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20. Sin embargo, para esta investigación sólo se tuvieron en cuenta los PREs obtenidos en los electrodos F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz y P4, que son donde aparecen mejor definidos los componentes bajo estudio.

El periodo de muestreo fue de 5 ms (200 Hz). El ancho de banda de los amplificadores estuvo en el rango de 0.02 – 100 Hz. La referencia se colocó en ambas apófisis mastoides. Las impedancias de los electrodos estuvieron por debajo de 5 k. La corrección de la línea basal se llevó a cabo con relación al tiempo pre-estímulo (100 ms).

Para el *análisis de los PREs* se tomaron segmentos de 900 ms con ventanas de 100 ms pre-estímulo, para ambas condiciones: estímulos frecuentes e infrecuentes. Los ensayos con respuestas incorrectas se excluyeron del análisis. Se obtuvieron, en promedio, 20 segmentos con respuestas correctas en cada sujeto y en cada condición, los cuales se analizaran visualmente y se promediaran para obtener los componentes de los PREs promedio de cada individuo y de cada grupo. La N200 se identificó como el pico más negativo entre la P200 y la P300 y esta última como el pico más positivo en Fz, Cz y Pz con una latencia entre 300 y 450 ms.

Análisis estadístico

La descripción de las características socio-demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviación estándar (DE) para las variables continuas. Como pruebas de hipótesis en la comparación de los grupos (Controles vs pacientes TOC) se utilizó la Chi Cuadrada (X^2), para contrastes categóricos y para las variables continuas la T de Student para muestras independientes. Cuando las comparaciones incluyeron sólo a los subtipos TOC, se usó la U de Mann Whitney.

Para el análisis estadístico de los PRE's se definieron dos ventanas de tiempo en el potencial promedio correspondiente a los estímulos frecuentes e infrecuentes: la ventana de la N200 estuvo comprendida entre 200 y 350 msgs y la de P300 entre 300 y 450 msgs. Con el propósito de determinar si existieron diferencias significativas entre los potenciales obtenidos, en cada sujetos, entre los PREs ante los estímulos neutros y los aversivos, se utilizó una prueba multivariada, no paramétrica de permutaciones (Galan L 1997). (102) Con esta misma prueba se investigó la existencia de diferencias significativas entre los PREs de los pacientes y los sujetos controles; así como entre los dos grupos de pacientes.

Resultados.

Como puede notarse en la Tabla 6, en el grupo de pacientes se observó un predominio del sexo femenino (62.5 %). El 58.3 % de los pacientes con TOC eran solteros, mientras que en el grupo de sujetos controles un 10% estaba casado o en unión libre. Las diferencias en cuanto a género y estado civil entre sujetos controles y pacientes TOC no fueron significativas estadísticamente. Tampoco lo fue con relación a la edad, pero sí en cuanto a la escolaridad, ya que los sujetos controles presentaron significativamente mayor escolaridad en comparación con el grupo de pacientes con TOC.

La comparación de las variables socio-demográficas tales como edad, género, escolaridad y estado civil, tampoco mostraron diferencias significativas entre los pacientes con TOC del subtipo lavador y revisor. (tabla 7)

Al evaluar la provocación de síntomas (ansiedad y/o obsesiones) a través de imágenes de contaminación o de revisión, utilizando una escala análogo visual, no se observaron diferencias significativas entre los dos subtipos TOC en la evocación de ansiedad ni obsesiones ante el estímulo aversivo de contaminación; sin embargo, se comprobó que los pacientes TOC de subtipo revisor tendieron a mostrar valores mayores de ansiedad y de obsesiones ante el estímulo aversivo de revisión, que los del subtipo lavador, pero solo se comprobaron diferencias significativas ($p=0.05$) en el caso de las obsesiones.

Tabla 6. Resultados de la comparación de los datos sociodemográfico de los sujetos controles y del total de pacientes TOC, mediante la Prueba de Chi cuadrada⁺ y la prueba T de Student para muestras independientes⁺⁺.

Datos socio-demográficos	Controles n=10 Media (DE)	TOC total n= 24 Media (DE)	Resultado de la prueba	Significación (p ≤ 0.05)
Sexo (%) Femenino Masculino	7 (70) 3 (30)	15 (62.5) 9 (37.5)	.17 ⁺	.67
Estado civil (%) Soltero Casado/Unión libre	9 (90) 1 (10)	14 (58.3) 10(41.6)	.40 ⁺	.52
Escolaridad (años)	16 (1.8)	11.2 (3.5)	5.1 ⁺⁺	.001
Edad (años)	26.4 (6.1)	30.2 (10.7)	-1.33 ⁺⁺	.19

Tabla 7. Resultados de la comparación de los datos socio-demográficos y clínicos de los subtipos de TOC mediante la Prueba de Chi cuadrada + y la U de Mann-Whitney**.

Datos socio-demográficos y clínicos	Lavadores n=12 Media (DE)	Revisores n=12 Media (DE)	Comparación entre los subtipos TOC
Sexo (%) Femenino Masculino	8 (66.6) 4 (33.3)	7 (58.3) 5 (41.6)	.98
Estado civil (%) Soltero Casado/Unión libre	7 (58.3) 2 (41.6)	7 (58.3) 5 (41.6)	.81
Edad	30.9 (13.2)	29.6 (8.0)	.84**
Edad de inicio del TOC	23.4 (11.8)	19.6 (7.5)	.44**
Duración del TOC (años)	7.3 (4.9)	9.3 (8.7)	.76**
YBOCS Total Obsesiones Compulsiones	25.5 (6.3) 13.5 (2.9) 13.3 (3.5)	27.0 (8.0) 14.7 (2.8) 12.3 (6.4)	.35** .32** .89**
EEGTOC (NIMH)	8.9 (2.7)	9.8 (2.1)	.32**
CGI	4.4 (0.9)	4.5 (0.8)	.67**
Inventario de Beck	19.1 (13.6)	26.1 (15.6)	.22**
Hamilton de Ansiedad	15.9 (10.7)	20.6 (13.9)	.29**
Comorbilidad Otros Diagnósticos	1.9(1.1)	2.9(1.9)	.22**
Provocación de síntomas por imágenes aversivas (Escala análogo visual)			
Ansiedad (Est. contaminación)	4.1(3.0)	3.3(2.7)	.29**
Obsesiones Est.contaminación)	3.7(3.4)	2.3(3.1)	.22**
Ansiedad (Est. revisión)	2.7(2.7)	4.6(2.8)	.14**
Obsesiones (Est. revisión)	2.6(3.0)	4.8(3.1)	0.05** (U=38)

Est. : estímulo

Resultados de los Potenciales relacionados con eventos visuales:

Potenciales promedio obtenidos en controles y en pacientes ante un paradigma *oddball* con imágenes aversivas.

Uno de los objetivos de este trabajo fue diseñar un paradigma tipo *oddball* con estímulos visuales aversivos contaminación/revisión, así como estímulos neutrales no aversivos, que generaran los componentes N200 y P300 en sujetos controles sanos y en pacientes con TOC subtipo lavador y subtipo revisor. Las figuras 2, 3 y 4 muestran que el paradigma fue adecuado para generar los componentes N200 y P300 tanto en sujetos controles como en pacientes con TOC. Las figuras 5 y 6 muestran las diferencias del análisis por espectro de potencias. En la Tabla 8 aparecen las latencias máximas de ambos componentes originados por los estímulos aversivos contaminación/revisión en cada uno de los grupos analizados. Dichas latencias fueron referidas a la derivación Pz.

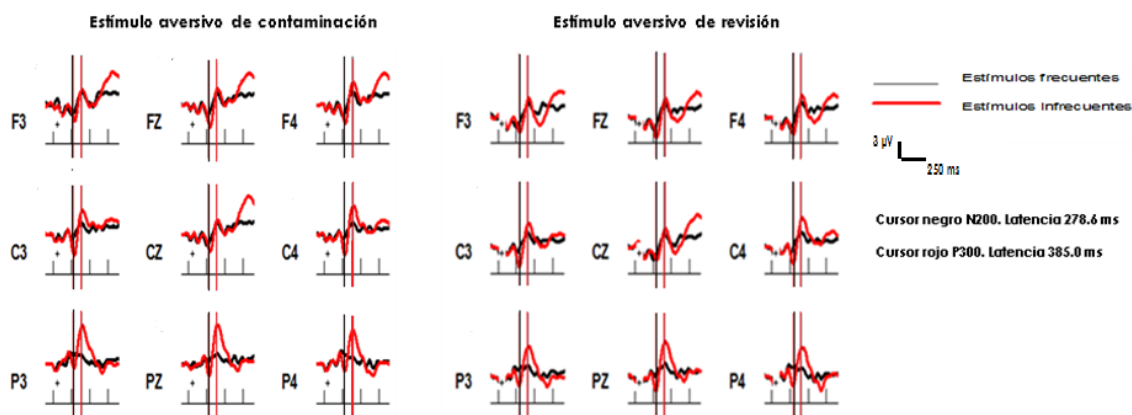


Figura 2. PRE's promedio obtenidos en los **sujetos controles** ante los **estímulos aversivos de contaminación y de revisión** (estímulos infrecuentes) y **estímulos neutros** (frecuentes). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 3 microvoltios en el eje de las ordenadas). El signo + significa que las deflexiones hacia arriba son positivas. Con los cursores negro y rojo se muestran los valores de latencia de los componentes N200 y P300, respectivamente, en las derivaciones F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz y P4, aunque los valores que aparecen en la figura están referidos a la derivación Pz.

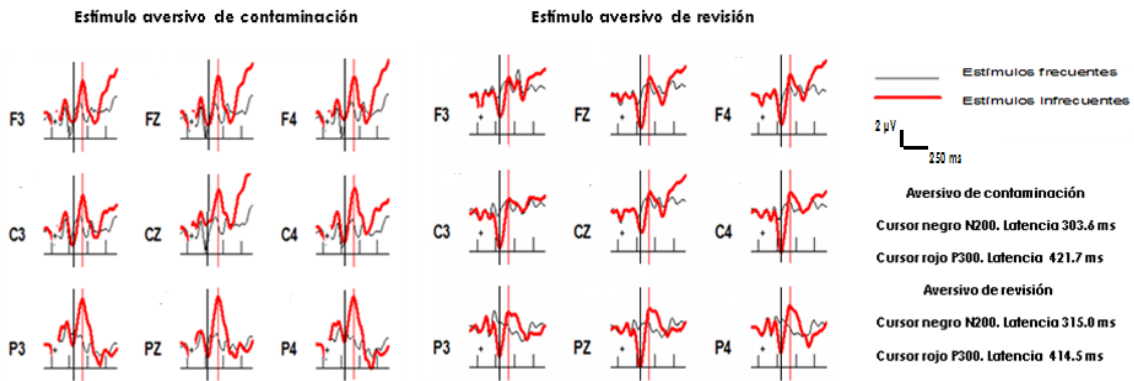


Figura 3. PRE's promedios obtenidos en los **pacientes con TOC subtipo lavador** ante los **estímulos aversivos de contaminación y de revisión** (estímulos infrecuentes) y **estímulos neutros** (frecuentes). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 2 microvoltios en el eje de las ordenadas). Resto de la leyenda igual que en la Fig. 2.

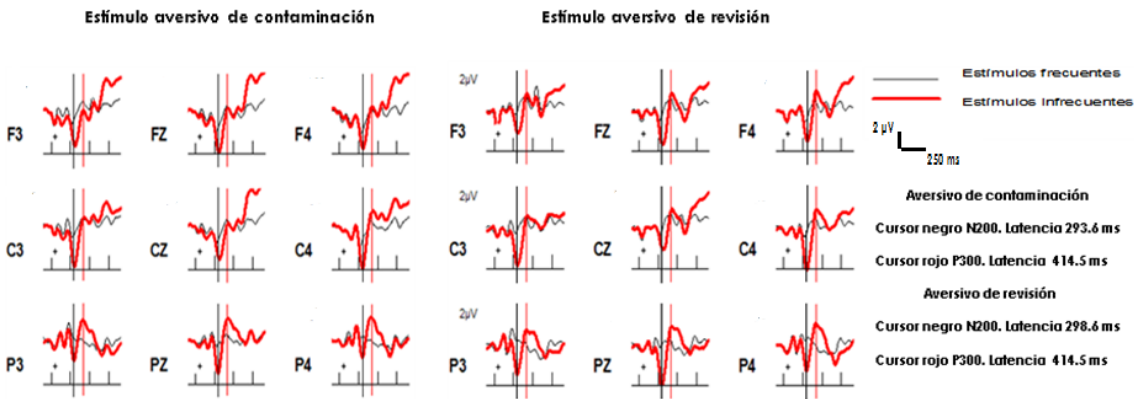


Figura 4. PRE's promedios obtenidos en los **pacientes con TOC subtipo revisor** ante los **estímulos aversivos de contaminación y de revisión** (estímulos infrecuentes) y **estímulos neutros** (frecuentes). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 2 microvoltios en el eje de las ordenadas). Resto de la leyenda igual que en la Fig. 2.

Tabla 8. Latencia máxima de los componentes N200 y P300 (referidas a la derivación Pz) de los PREs visuales obtenidos ante estímulos aversivos de contaminación/revisión (estímulo infrecuente), en los sujetos controles y en los pacientes de los subtipos lavador y revisor.

Grupo y tipo de estímulo aversivo: contaminación/revisión	Latencia máxima N200 (ms)	Latencia máxima P300 (ms)
Controles: contaminación	278.6	385.0
Controles: revisión	278.6	385.0
Subtipo lavador: contaminación	303.6	421.7
Subtipo lavador: revisión	315.0	414.5
Subtipo revisor: contaminación	293.6	414.5
Subtipo revisor: revisión	298.6	414.5

Como puede notarse en las figuras 2, 3, 4 y en la tabla 8, el paradigma utilizado permitió obtener los componentes N200 y P300 en los tres grupos de estudio. Llama la atención que, al menos en la derivación Pz, los controles no mostraron variación en las latencias de ambos componentes ante los dos tipos de estímulos, que las latencias de los componentes de los pacientes, en general, fueron más largas que las de los controles y que la latencia mayor correspondió al subtipo lavador ante el estímulo de contaminación.

Resultados de las comparaciones de PREs entre sujetos controles y subtipos clínicos de TOC.

Al comparar las amplitudes, mediante la Prueba de Permutaciones, (99) de los componentes N200 y P300 entre los sujetos *controles* y los *pacientes TOC subtipo lavador* ante el estímulo aversivo de contaminación, se encontró que estos últimos tuvieron significativamente menor amplitud ($p=0.05$) en los componentes N200 y P300, en la derivación Cz, que los controles. También existió en los pacientes una amplitud significativamente menor ($p=0.05$) del componente P300 en la derivación F4 (Fig. 5). El estímulo

aversivo de revisión no evidencio diferencias significativas entre los controles y los pacientes TOC subtipo lavador en ninguno de los dos componentes.

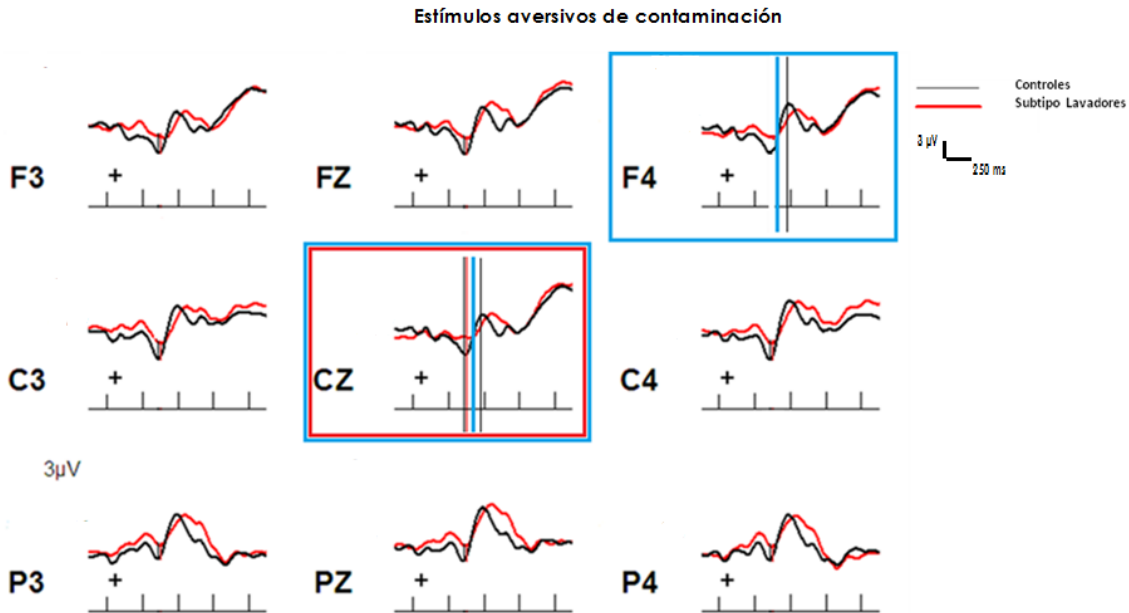


Figura 5. Resultados de la comparación, mediante la Prueba de Permutaciones, de los PREs promedios obtenidos en los **sujetos controles** y en los **pacientes TOC subtipo lavador** ante **estímulos aversivos de contaminación** (estímulos infrecuentes). Para el componente **N200**, sólo se observaron diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales en **Cz** en la latencia 285-300 ms (**menor amplitud en los pacientes**, cursores negro/rojo y recuadro rojo). Para el componente **P300**, existieron diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales en **Cz** y **F4** en la latencia 350-370 ms (**menor amplitud en los pacientes**, cursores negro/rojo y recuadro azul). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 3 microvoltios en el eje de las ordenadas). El signo + significa que las deflexiones hacia arriba son positivas.

Una comparación similar de la amplitud de los componentes N200 y P300 entre los sujetos *controles* y los *pacientes TOC subtipo revisor* ante los *estímulos aversivos de contaminación/revisión*, evidenció diferencias significativas ($p=0.05$) solamente ante el estímulo aversivo de contaminación en el componente N200 de la derivación Pz (mayor amplitud en los pacientes). Ante el estímulo aversivo de revisión, en esta misma derivación y en un rango de latencia similar, los pacientes mostraron una tendencia ($p=0.058$) a tener una mayor amplitud en el componente N200. No hubo

diferencias significativas entre controles y este subtipo de pacientes, ante ninguno de los dos estímulos aversivos, para el componente P300 (Fig. 6).

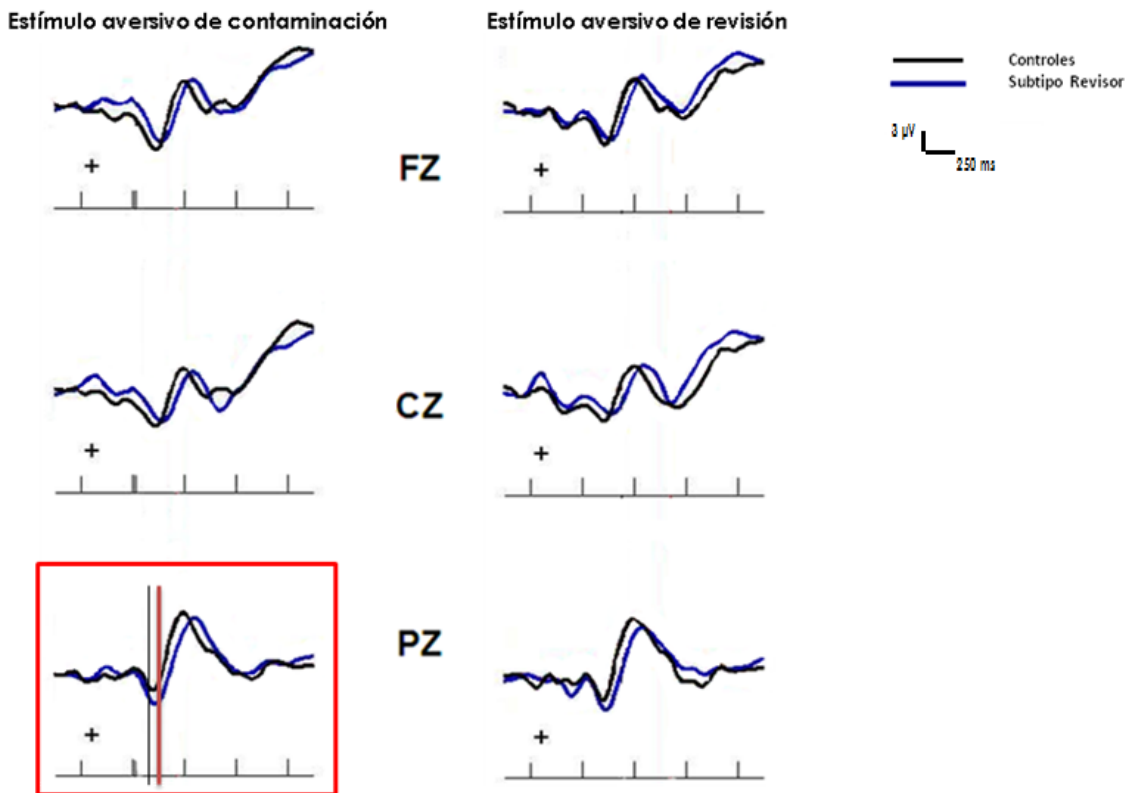


Figura 6. Resultados de la comparación, mediante la Prueba de Permutaciones, de los PRE's promedios obtenidos en los **sujetos controles** y en los **pacientes TOC subtipo revisor** ante **estímulos aversivos de contaminación** y **de revisión** (estímulos infrecuentes). Se observaron diferencias significativas entre las amplitudes de los potenciales en Pz y en la latencia 280-295 (*componente N200: mayor amplitud en los pacientes ante el estímulo de contaminación*). Cursores negro/rojo y recuadro rojo igual que en la Fig. 5. A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 3 microvoltios en el eje de las ordenadas). El signo + significa que las deflexiones hacia arriba son positivas.

Resultados de PREs en las comparaciones entre subtipos clínicos de TOC.

Al realizar comparaciones de los componentes N200 y P300 entre los subtipos lavador y revisor generados por los estímulos aversivos de contaminación, se encontró **una amplitud** del componente N200 significativamente menor ($p=0.05$) en los pacientes de subtipo lavador en las derivaciones Cz, Pz y P3; así como una amplitud significativamente menor ($p=0.05$) en el componente P300 del subtipo revisor respecto del subtipo lavador, en las derivaciones Cz y Fz (Fig 7).

Finalmente la comparación de los componentes N200 y P300 entre los subtipos lavador y revisor evocados por los estímulos aversivos de revisión, evidenció diferencias significativas ($p=0.05$) en las derivaciones Pz y P3; siendo el componente N200 de **menor amplitud** en el subtipo lavador. No se observaron diferencias significativas respecto al componente P300 (Fig 8).

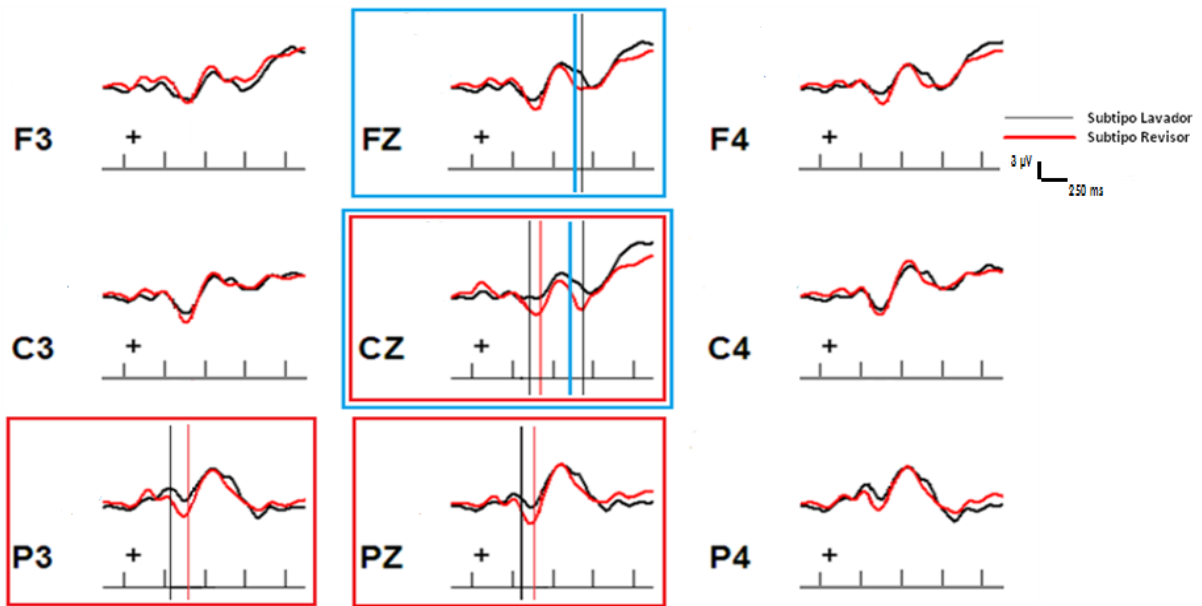


Figura 7. Resultados de la comparación, mediante la Prueba de Permutaciones, de los PRE's promedios obtenidos en los **pacientes con TOC subtipo lavador** y **subtipo revisor** ante **estímulos aversivos de contaminación** (estímulos infrecuentes). Para el componente **N200**, se observaron diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales en **Cz, Pz** y **P3** en las latencias 365-410, 305-375 y 300-385 ms, respectivamente (**menor amplitud en el subtipo lavador**, cursores negro/rojo y recuadro rojo). Para el componente **P300**, existieron diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales en **Cz** y **Fz** en las latencias 625-670 y 615-675 ms, respectivamente (**menor amplitud en el subtipo revisor**, cursores negro/rojo y recuadro azul). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 3 microvoltios en el eje de las ordenadas). El signo + significa que las deflexiones hacia arriba son positivas.

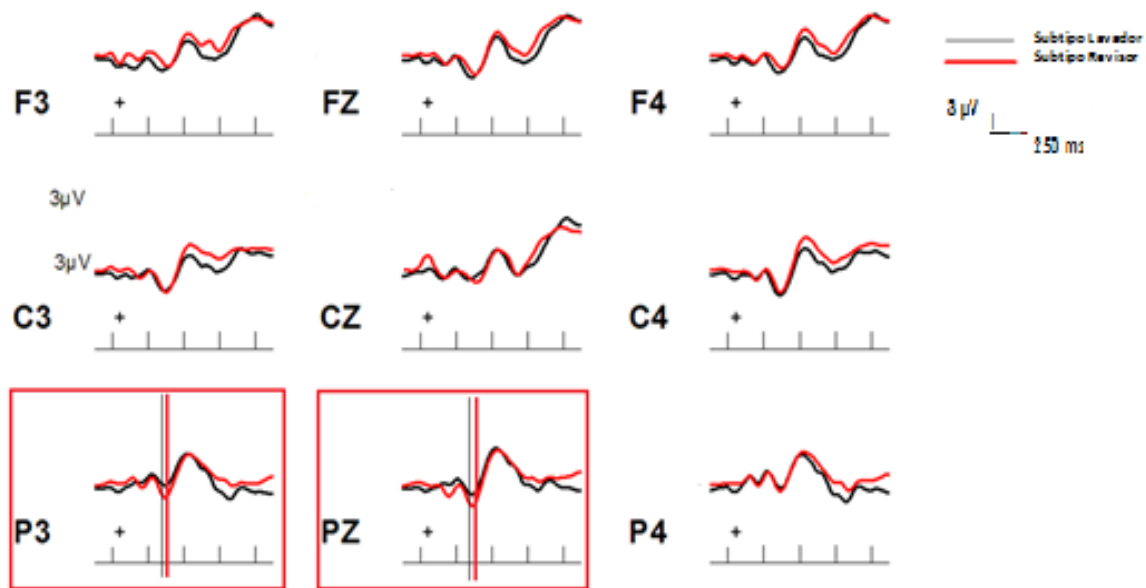


Figura 8. Resultados de la comparación, mediante la Prueba de Permutaciones, de los PRE's promedios obtenidos en los **pacientes con TOC subtipo lavador** y **subtipo revisor** ante **estímulos aversivos de revisión** (estímulos infrecuentes). Para el **componente N200**, se observaron diferencias significativas en las amplitudes de los potenciales en **P3** y **Pz** en las latencias 310-375 y 315-380 ms, respectivamente (**menor amplitud en el subtipo lavador**, cursores negro/rojo y recuadro rojo). A la derecha aparece la señal de calibración de la latencia y de la amplitud (250 milisegundos entre cada línea vertical del eje de las abscisas y 3 microvoltios en el eje de las ordenadas). El signo + significa que las deflexiones hacia arriba son positivas.

Discusión:

Aspectos sociodemográficos y/o clínicos en sujetos controles sanos y en pacientes con TOC

En este estudio se trató de que las muestras de controles sanos y de pacientes fueran lo más semejantes posibles en sus aspectos sociodemográficos. De hecho, sólo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la escolaridad (Tabla 6): los controles mostraron mayor escolaridad que los pacientes. Este resultado no es sorprendente ya que los sujetos controles sanos procedían, generalmente, de personal calificado de la institución donde se realizó la investigación.

En cuanto a las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes según el subtipo TOC (Tabla 7) se puede señalar que, en correspondencia con la selección de la muestra “por conveniencia”, no se encontraron diferencias significativas, excepto en las escalas análogo visuales, en ninguna de las variables analizadas, incluidos el sexo y la edad de inicio del trastorno, que han sido aspectos relevantes en el TOC y sus subtipos. (5, 12, 17, 22, 23, 93, 103, 104).

Algunos autores (5,12) han reportado algunas diferencias clínicas entre los subtipos lavador y revisor: las compulsiones de limpieza y obsesiones de agresión son más frecuentes en mujeres; mientras que las obsesiones y compulsiones de simetría, exactitud, rituales de tocar y obsesiones sexuales, predominan en los hombres. (5,12). Khanna y Mukherje (104) han referido que los pacientes con subtipo revisor pueden ser demográfica y clínicamente diferentes de aquellos con subtipo lavador. Ellos encontraron que aquellos pacientes que presentaban compulsiones de revisión, tenían

mayor posibilidad de ser solteros y varones que los que mostraban un predominio de compulsiones de lavado; es decir, el subtipo lavador corresponde fundamentalmente al sexo femenino.

En relación con la edad en la cual los pacientes solicitaron atención médica en la institución, se puede señalar que fue de 30 años en promedio, y que eran vírgenes a tratamiento farmacológico, lo cual sugiere una mayor cronicidad del padecimiento y un retraso para recibir el tratamiento adecuado. Por tanto, la muestra de esta investigación difiere de otros estudios, aún en población mexicana, donde el promedio de edad es mucho menor al llegar a un primer centro de atención médica (103); a pesar de esto, la edad de inicio de los síntomas en este grupo de pacientes, así como la duración y severidad del padecimiento fueron consistentes con lo señalado en otros estudios de TOC (17,93,22). El subtipo revisor es el que presenta más variaciones en su presentación de acuerdo con la edad de los sujetos (23).

Los resultados de las escalas análogo visuales utilizadas para determinar intensidad de ansiedad y obsesiones ante los estímulos aversivos, evidenciaron que los pacientes del subtipo revisor reportaron significativamente mayor intensidad de ansiedad y de obsesiones ante los estímulos aversivos de revisión que los pacientes del subtipo lavador, ante los dos tipos de estímulos aversivos (Tabla 7). Esto pudiera explicarse en términos de las propias características clínicas del subtipo revisor quien incrementa sus "síntomas TOC" en situaciones de ansiedad aumentada y nunca "parece estar seguro" de lo que acaba de hacer.

En síntesis, se trató de una muestra "por conveniencia" conformada por 12 pacientes TOC del subtipo lavador y 12 del subtipo revisor, sin

antecedentes de tratamiento farmacológico y libres del mismo durante el estudio, sin diferencias significativas en la mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas pero perfectamente distinguibles entre sí de acuerdo a la sintomatología predominante, con el propósito de contar con una base clínica sólida para la interpretación de los resultados electrofisiológicos.

Correlatos electrofisiológicos (componentes N200 y P300) y los subtipos TOC (lavadores y revisores)

Diseño del paradigma tipo Oddball

Como no se disponían de referencias en la literatura sobre resultados relacionados con estímulos aversivos visuales en subtipos TOC lavadores y revisores, era obligado el diseño de un paradigma para evaluar los correlatos electrofisiológicos (N200 y P300) de la presentación del estímulo aversivo “específico” para cada subtipo y la respuesta ante el estímulo “no específico”. Por ejemplo, en el caso de los lavadores, su estímulo “específico” sería el de contaminación y el “no específico” sería el de revisión.

Se consideraba imprescindible investigar si el paradigma basado en imágenes aversivas estandarizadas (IAPS) y otras seleccionadas por un grupo de expertos en el tema, era capaz de generar los componentes N200 y P300 en los sujetos controles sanos, dado que si ocurría de esta forma, quedaría por determinar su ausencia o características en los pacientes TOC de cada subtipo. En síntesis, era necesario confirmar la presencia del N200 y el P300 en los controles antes de evaluar estos componentes en los pacientes.

Los resultados observados en los sujetos controles sanos evidenciaron la presencia de los componentes N200 y P300, en las derivaciones frontales, centrales y parietales, ante los dos tipos de estímulos aversivos (Fig. 2). Esto es, las imágenes aversivas de contaminación y de revisión, generaron N200 y P300 con características aparentemente normales en los controles sanos; así como amplitudes peculiares en los pacientes de cada subtipo TOC (Figs. 3 y 4).

Comparación de los PREs visuales, obtenidos ante estímulos aversivos de contaminación/revisión, entre sujetos controles sanos y subtipos TOC

Como se señaló en otra sección de este trabajo, el componente N200 es una deflexión negativa que aparece alrededor de 200 ms después de la presentación del estímulo, su topografía es fronto-central y se ha asociado con la identificación y categorización de los estímulos.

Se han descrito dos subcomponentes del P300 dados por ondas positivas que ocurren alrededor de 300 ms después de la presentación del estímulo: uno más temprano denominado P3a que ocurre después de la presentación de un evento inesperado, independientemente de la relevancia del estímulo para la tarea, cuya topografía es típicamente frontal y que se asocia con una respuesta automática de la atención; mientras que el subcomponente P3b obtenido en este paradigma, tiene una distribución centro-parietal y una relación funcional con la atención y la memoria de trabajo. (105, 106)

La comparación estadística de los PRES visuales ante estímulos aversivos, obtenidos en sujetos controles sanos y en los pacientes de los dos subtipos TOC, evidenció que ante el estímulo de contaminación, los pacientes del subtipo lavador tenían un componente N200 de menor amplitud, en Cz,

respecto a los controles; así como una menor amplitud del P300 en las derivaciones Cz y F4 (Fig. 5). Por su parte, la comparación del subtipo revisor ante los dos tipos de estímulos aversivos, mostró una tendencia a que los revisores tuvieran mayor N200 que los controles ante los estímulos de revisión en Pz; sin embargo, las diferencias sólo fueron significativas ante el estímulo de contaminación: los revisores mostraron mayor amplitud del N200 respecto a los controles, en Pz (Fig. 6).

Estos resultados pueden sugerir la presencia de una alteración en la identificación y categorización de los estímulos en los pacientes TOC, respecto a los controles sanos, particularmente ante los estímulos de contaminación; pero en dos sentidos diferentes: de disminución de la amplitud del N200 en el caso del subtipo lavador y de aumento de la misma en los pacientes revisores.

Comparación de los PREs visuales, obtenidos ante estímulos aversivos de contaminación/revisión, entre los subtipos TOC

La comparación estadística de los PRES visuales ante estímulos aversivos, obtenidos en los pacientes de los dos subtipos TOC, puso de manifiesto que, ante el estímulo de contaminación, los pacientes lavadores mostraron un componente N200 de menor amplitud en Cz, Pz y P3, con un P300 de mayor amplitud en Fz y Cz (Fig. 7). De manera similar a como ocurrió cuando se compararon los sujetos controles con los pacientes revisores pero esta vez frente al estímulo de revisión, los pacientes revisores tuvieron significativamente mayor amplitud en el componente N200, en P3 y en PZ que los lavadores (Fig. 8). En síntesis, para distinguir los subtipos de pacientes, los resultados fueron más consistentes en el componente N200 que en el P300.

Estos resultados son apoyados parcialmente por la revisión sistemática realizada por Perera y cols., en el 2019, quienes señalaron que los resultados con los componentes N200 y P300 en pacientes con TOC son inconsistentes. No obstante, según ellos algunos autores han reportado una atenuación del N200, en los pacientes TOC como grupo, que pudiera reflejar un procesamiento pobremente controlado de la información del estímulo, que afecta tanto el proceso de inhibición como las respuestas conductuales; lo cual contrasta con otros estudios que han referido mayor negatividad del N200 y un aumento de la amplitud del P300 en pacientes TOC, sugestivos de un deterioro del proceso de inhibición, así como de un “hiperalertamiento cortical” (107)

Por otra parte, la mayor amplitud del N200 en los revisores también pudiera interpretarse como una característica anormal en la categorización del estímulo en este grupo; esto es, quizás los pacientes revisores concentran sus recursos atencionales en la fase de categorización del estímulo, a diferencia del subtipo lavador y de los controles. También pudiera deberse a que este subtipo responda de modo diferente a los estímulos aversivos visuales dado que, tanto en la comparación con los controles (respuesta ante estímulos aversivos de contaminación) como con el subtipo lavador (respuesta ante estímulo aversivo de revisión), la N200 fue de mayor amplitud en los revisores. Esto estaría apoyado por los resultados conductuales de las escalas análogo visuales, donde el subtipo revisor mostró un mayor nivel de ansiedad y obsesiones ante sus estímulos aversivos que el subtipo lavador, lo que pudo tener efecto aditivo durante los paradigmas que fueron presentados en secuencia y aleatorios, pero en el mismo día por cuestiones técnicas.

Estos resultados también podrían caracterizar una respuesta muy particular de los pacientes TOC ante estímulos visuales aversivos, a diferencia de sujetos sin este diagnóstico. En este sentido, Gole y Cols. (108) encontraron que, en los sujetos sanos expuestos a estímulos visuales aversivos, la valencia emocional no se asoció con cambios en la amplitud del componente N200.

Se sabe que los pacientes TOC experimentan emociones aversivas en respuesta a las obsesiones, desencadenando conductas compulsivas y de evitación. Sin embargo, hay una ambigüedad considerable respecto a los circuitos cerebrales involucrados en el procesamiento emocional en el TOC y, en particular, de la amígdala. En un meta-análisis reciente que incluyó 25 estudios con presentación de estímulos con valencia emocional vs estímulos neutros, se reportó que los pacientes TOC comparados con controles sanos, mostraron una mayor activación bilateral de la amígdala, y el putamen derecho junto con las cortezas orbito-frontal, cingulada, prefrontal ventromedial, temporal medial y occipital izquierda, durante procesamiento emocional. La activación amigdalina fue mayor en pacientes sin tratamiento farmacológico y en relación con mayor comorbilidad depresiva y ansiosa. (109). También se ha resaltado la conexión amigdalina-prefrontal anormal ante provocación de síntomas, lo cual impacta sobre la evaluación del estímulo y la regulación emocional. (110). La provocación de síntomas también involucra al núcleo accumbens que incrementa su conectividad con áreas vecinas exclusivamente cuando las imágenes aversivas relacionadas con TOC se acompañan de alguna tarea vs apreciación pasiva (111). Queda por determinar cómo estos aspectos se relacionan al subtipo TOC.

Por otro lado, atendiendo al aspecto neuropsicológico, se ha referido que los pacientes del subtipo revisor muestran más alteraciones en el funcionamiento ejecutivo (46). Estos pacientes, además, han evidenciado sesgos atencionales a información que implica una amenaza subjetiva, este sesgo limitaría la habilidad para liberar y cambiar la atención de estímulos ansiogénicos a otros estímulos relevantes. Esta habilidad de liberación de atención requeriría habilidades de inhibición, mientras que el cambio de atención requeriría flexibilidad cognitiva, las cuales son reconocidas funciones ejecutivas. En los sujetos con subtipo lavador, las pruebas neuropsicológicas han mostrado mejor desempeño en atención sostenida, planeación, resolución de problemas, respuesta de inhibición, cambio de tarea, flexibilidad cognitiva, codificación, memoria verbal y no verbal y velocidad de procesamiento en comparación con el subtipo revisor. (46,47,59)

Tras correlacionar estas diferencias neuropsicológicas con los hallazgos estructurales y funcionales, también se han descrito diferentes vías cerebrales involucradas en los rituales de revisión y de lavado (51, 52, 53, 56, 112). Los pacientes con predominio de síntomas de revisión han evidenciado un incremento en la actividad de las cortezas órbito-frontal y temporal superior durante la estimulación en PET. Phillips y Cols. (53) compararon mediante RMf, a pacientes con TOC con predominio de síntomas de lavado o de revisión, con sujetos controles y encontraron que sólo los lavadores presentaron activación de las regiones visuales y de la ínsula anterior, mientras que los revisores mostraron activación fronto-estriatal y talámica (51). Shapira y Cols. (56) encontraron que los lavadores tenían mayor activación que los sujetos controles en la ínsula derecha, corteza prefrontal ventro-medial y giro hipocampal, ante imágenes de disgusto. Los hallazgos en general, han sugerido que el núcleo caudado y la corteza cingular

anterior están más relacionados con síntomas de revisión, mientras que las vías fronto-subcortical y cerebelosas están asociadas a síntomas de contaminación (lavadores) (52, 53 112).

En su estudio, Murayama y Cols. (112) sugieren que el núcleo caudado y la corteza cingulada anterior están más relacionados con los síntomas de revisión y proponen que la disfunción del sistema sensorio-motor de entrada al caudado, es responsable de los rituales de revisión. El caudado, además, está vinculado a la corteza cingulada anterior la cual se ha relacionado con una mayor sensibilidad al error y al monitoreo de conflictos. Esta disfunción de los ganglios basales y del sistema límbico en pacientes con rituales de revisión, amplifica la respuesta continua a los estímulos que producen los síntomas de revisión. (112)

A pesar de que hay suficiente evidencia acerca de las diferencias no sólo clínicas sino también neuropsicológicas e imagenológicas (funcionales y estructurales) (22, 51-59,112 y 113), entre los principales subtipos del TOC, han surgido publicaciones muy recientes donde se realizan análisis novedosos pero incluyendo a dichos pacientes como un solo grupo. En este contexto, Dayan-Riva y Cols., (114) encontraron que en los pacientes con TOC, el Potencial de Preparación Motora Lateralizado (PPML) mostró mayores amplitudes que en los sujetos controles, específicamente en la condición de "incongruencia". Los pacientes presentaron una disminución de la amplitud del componente N200 en la condición incongruente respecto a la congruente, mientras que en el grupo control ocurrió lo opuesto. Estos resultados, que fueron apoyados por los obtenidos con el análisis de generadores de los componentes PPML y N200, les permitieron sugerir que los pacientes TOC se caracterizan por una fuerte preparación para la acción y mecanismos inhibitorios deteriorados en situaciones de

conflicto. Tales hallazgos fueron específicos del TOC y no estuvieron asociados con síntomas de ansiedad y depresión.

Aunque el paradigma utilizado en nuestra investigación no coincide con el de Dayan-Riva y Cols., (114), el hecho de que los pacientes TOC evaluados por ellos, presentaran de manera consistente, una disminución del componente N200 al igual que los del subtipo lavador de esta investigación, apoya el resultado de la misma en cuanto a que los pacientes del subtipo lavador, pudieran caracterizarse por tener más afectados los mecanismos de inhibición, particularmente en situaciones de conflicto.

Por otra parte, resulta interesante comentar el hallazgo de que la llamada “sensación de no completar una acción” se ha asociado con el disparo de conductas repetitivas y sentimientos de que la acción no es correcta. De hecho, se evidenciaron más errores de comisión y respuestas más rápidas que las esperadas, en pruebas que evalúan este tipo de sensación, especialmente en individuos con rasgos elevados de esta característica, que está incluida dentro de la fenomenología obsesivo compulsiva (115). Dominke y Cols., en 2021, reportaron que los sujetos con rasgos elevados del indicador asociado a la sensación de no completar una acción, mostrarán un N200 de amplitud reducida sin disminución de amplitud de P300. (115)

Recientemente, Koorehot y Dommenett (116), llevaron a cabo el único estudio encontrado, de PREs visuales (prueba Go/Nogo) en subtipos de TOC (simetría, pensamientos prohibidos y contaminación). Ellos reportaron una mayor amplitud en el componente N200, en la condición NoGo, y propusieron que este resultado sugería un conflicto en el monitoreo

de la acción. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en N200 entre los subtipos clínicos, ni incluyeron pacientes con subtipo revisor. (116)

Como se señaló anteriormente, los resultados de esta investigación respecto al componente P300, no fueron tan consistentes como los del N200 (menor amplitud de P300 en derivaciones Cz y F4 en los lavadores que en los controles y mayor amplitud en los lavadores en Fz y Cz que en los revisores). Sin embargo, hay un aspecto no considerado hasta ahora que dificulta aún más la interpretación de los resultados obtenidos con PREs en los pacientes con TOC: la presencia o no de tratamiento farmacológico independientemente de la modalidad para obtener los PREs y del componente analizado. Así, se han reportado resultados de estudios de PREs con estímulos auditivos donde se han observado cambios en el componente P300 en respuesta al tratamiento farmacológico, pero no se han replicado tales hallazgos con estímulos visuales. (117-120)

Varios autores (117-120) han utilizado los PREs auditivos, tanto en población adulta (117) como en población pediátrica (118-120), para evaluar cambios en P300 asociados al tratamiento farmacológico. A partir de una disminución basal de este componente en pacientes vírgenes a tratamiento farmacológico, se observó una normalización o incremento de la amplitud de P300, junto a una mejoría clínica y disminución de los síntomas obsesivocompulsivos en los pacientes. Es relevante comentar que sólo en dos de los estudios en población pediátrica, se describieron los subtipos de TOC evaluados (incluyeron pacientes con subtipo lavador y revisor, sin predominio de alguno de ellos en las muestras totales), pero no se establecieron diferencias en los resultados de los componentes de los PRE acordes con los subtipos clínicos. (118-119)

El trabajo de Ozcan, Ozer y Yagcioglu (121) puso de manifiesto un aspecto que, aunque no fue un objetivo directo de esta investigación, guarda cierta relación con la misma. Estos autores trataron de buscar probables endofenotipos en TOC (n=33) y sus hermanos (n=18) comparados con un grupo control (n=21), mediante información derivada de evaluaciones neurológicas, cognitivas y electrofisiológicas (PREs con estímulos auditivos) y reportaron que, a mayor amplitud de P300, mejor desempeño en prueba de bloques y mayor rapidez para completar la prueba Stroop, indicarían mayor probabilidad de pertenecer al grupo control; mientras que una mayor amplitud del componente P200 podría predecir la pertenencia a los grupos de pacientes o sus hermanos. Para los autores, estos resultados fueron un acercamiento importante en la búsqueda de endofenotipos en el TOC.

Finalmente, como el presente es el primer estudio con PREs visuales que evalúa el efecto de la provocación de síntomas aversivos en dos subtipos clínicos de TOC (lavadores y revisores) libres de tratamiento farmacológico, no existen referencias directas con las que comparar los resultados obtenidos; sin embargo, estos permiten sugerir la presencia de una alteración en la identificación y categorización de los estímulos (relacionada con N200) en los pacientes TOC respecto a los controles sanos, particularmente ante los estímulos de contaminación, pero en dos sentidos diferentes: de disminución de la amplitud del N200 en el caso del subtipo lavador y de aumento de la misma en los pacientes revisores.

Conclusiones.

Es importante utilizar paradigmas de PREs visuales compuestos por estímulos aversivos específicos (contaminación y revisión) si se quiere evaluar las diferencias electrofisiológicas entre los subtipos lavador y revisor de TOC.

El componente N200 evocado a través de un paradigma de PREs visuales aversivos parece ser el más sensible para distinguir entre los subtipos lavador y revisor de TOC.

La disminución de la amplitud de N200 observada en el subtipo lavador parece estar relacionada con un deterioro en los procesos de identificación y de inhibición de los estímulos; mientras que el aumento de la amplitud de este componente en el subtipo revisor pudiera estar vinculada a un aumento de asignación de recursos cognitivos en la categorización de los estímulos.

Recomendación

Validar los resultados de esta investigación en una muestra mayor de pacientes.

Limitaciones:

El diagnóstico del TOC es ultra-heterogéneo por lo que, aunque los subtipos clínicos lavador y revisor son los mejor caracterizados en la literatura, los resultados de esta investigación no pueden generalizarse al resto de los subtipos TOC (predominio de síntomas de simetría, exactitud/orden y otros con obsesiones puras sexuales/religiosas). Además, no se estudiaron subtipos clínicos totalmente puros, pues a pesar de que se incluyeron pacientes con síntomas predominantes para cada grupo

(lavador y revisor), es frecuente que estos presenten otros síntomas obsesivo compulsivos no predominantes.

La comorbilidad con otros diagnósticos y su impacto en síntomas afectivos y ansiosos -aunque es usual y constituye la regla más que la excepción en la atención clínica-, puede sesgar los resultados y la interpretación de los componentes de los potenciales relacionados con eventos. Las imágenes seleccionadas para producir los PREs, no fueron específicas para cada paciente y, aunque como grupo, lograron desencadenar síntomas obsesivos, no puede considerarse que fueron específicas para cada paciente. Un paradigma con desencadenantes para cada sujeto podría generar quizás una respuesta más específica y mostrar su correlación con la gravedad y funcionamiento del paciente.

ANEXOS

Consentimiento informado.

Titulo de proyecto

ESTUDIO DE POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS VISUALES EN DOS SUBTIPOS CLINICOS DE PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO.

1.- Objetivo: Existe evidencias clínicas y de estudios de gabinete que sugieren la presencia de varios subtipos de trastorno obsesivo compulsivo (TOC) que pudieran responder de forma diferente al tratamiento farmacológico. El presente estudio propone evaluar los principales subtipos de TOC a través de potenciales relacionados con eventos visuales con el propósito de obtener información que permite un mejor entendimiento y manejo este trastorno.

2.- Metodología empleada: Con el objetivo de evaluar los subtipos de TOC se realizara un estudio electrofisiológico. Para poder caracterizar mejor el subtipo de TOC al que usted pudiera pertenecer, se realizará una evaluación clínica y posteriormente en conjunto con el estudio electrofisiológico de potenciales relacionados a eventos visuales, se mostraran fotografías que podrían producir alguna reacción (agradable o desagradable) con el fin de identificar los cambios cerebrales que se producen con cada fotografía.

3.- Tratamiento: Usted recibirá el tratamiento habitual a cargo de su médico tratante en el Instituto Nacional de Psiquiatría. Su médico estará enterado de su participación, y en su caso podremos contactarlo para cualquier consideración referente al estudio.

4.- Beneficios derivados del estudio: El estudio complementará la evaluación clínica y dará una visión más integral a su caso. Los resultados de relevancia clínica los conocerán usted y su médico tratante para considerarlos en su tratamiento.

5.- Incomodidades y riesgos derivados del estudio: Se le solicitará que se presente a las diferentes evaluaciones clínicas y electrofisiológicas en los que un psiquiatra registrara sus síntomas y actividad eléctrica cerebral. En el estudio electrofisiológico estará implicada la presentación de fotografías que podrían producir incomodidad o molestia. En cada caso el psiquiatra estará presente para evaluar su condición durante el estudio y darle soporte.

6.- Posibles efectos adversos: En caso de presentar síntomas de ansiedad o se sienta incomodo, se brindará sesión de relajación y se notificará a médico tratante en caso de ser necesario.

7.- La participación es totalmente voluntaria: Es importante que haya comprendido el tipo de estudio que se va a realizar. De no ser así, puede dirigirse al investigador responsable. Puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello altere su relación médico-paciente, ni se produzca ningún perjuicio en su tratamiento en este instituto.

8- Confidencialidad: Todos los datos personales y clínicos son confidenciales, los cuales serán codificados y solo tendrá acceso a ellos el investigador.

9.- Investigador del proyecto y responsable de informar al sujeto y contestar sus dudas y preguntas. Modo de contactar con él.

Dr. Luis Alberto Vargas Álvarez.

Tel: 56552811, Ext: 585 o 356.

Yo _____
Nombre y apellidos.

Yo _____ Parentesco _____
Familiar responsable en caso de ser menor de edad.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas del estudio.

He recibido la información necesaria sobre el estudio.

He hablado con _____
Nombre del investigador.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio.

1.- Cuando quiera.

2.- Sin tener que dar explicaciones

3.- Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

Firma del participante: _____ Fecha: _____

Firma del Familiar responsable: _____
En caso de ser menor de edad.

Bibliografía.

- 1.- Leckman JF, Gice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson B, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*;154(7): 911-917.
- 2.- American Psychiatry Association. Masson; Barcelona 1995. DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado. Arlington.VA: American Psychiatric Association.
- 3.- American Psychiatric Association, Masson. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- 4.- Organización Mundial de la Salud, Clasificación internacional de las enfermedades 11ª revisión (CIE-11). Versión español. Editorial panamericana. Mayo 2018.
- 5.- Lensi P, Cassano GB, Corredú G, Ravagli S, Kunovac JL y Akiskal, H.S. (1996). Obsessive-compulsive disorder. Familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *British Journal of Psychiatry* 169: 101-107.
- 6.- Goodman Wk, Rudofe MV, Maser JD. (2000). *Obsessive-Compulsive Disorder: Contemporary Issues in Treatment*. London, Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- 7.- Horwarth E, Weissman MM. (2000). The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics North America* 23(3): 493-507.
- 8.- Weissman MM, Bland RC y Canino GJ. (1994). "The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder." *Journal Clinical of Psychiatry* (suppl 55): 5-10.
- 9.- Caraveo-Anduaga J, Colmenares-Bermudez E. S. H. G. (2000). Morbilidad psiquiátrica en la Ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*. 22(No. especial, Dic): 62-67.
- 10.- Fontanelle LF, Hasler G. (2008). The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: Risk factor and correlates. *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry*. 32:1-15.
- 11.- Fullana MA, Vilagut G, Rojas Farreras S, Mataix-Cols D, De Graaf R, Demyttenaere K, Haro JM, De Girolamo G, Lepine JP, Matschinger H, Alonso J. (2010) Obsessive-compulsive dimensions in the general population: Results from an epidemiological study in six european countries. *124:291-299*.
- 12.- Lochner C y Stein DJ. (2003). Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A literature review. *Harvard Rev Psychiatry* 11(3): 113-132.

- 13.- Hodgson RJ, Rachman S. (1977). Obsessive-compulsive complaints. *Behavior Research Therapy*.15: 389-95.
- 14.- VanOppen P, Hoekstra RL y Emmelkamp PM. (1995). The structure of obsessive-compulsive symptoms. *Behavior Research Therapy* 33: 15-23.
- 15.- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR and Charney DS. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I, Development, use and reliability. *Archives of General Psychiatry* 46: 1006-1011.
- 16.- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR and Charney DS. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. validity. *Archives of General Psychiatry* 46: 1012-1016.
- 17.- Rasmussen SA y Eisen JL. (1988). Clinical and epidemiologic findings at significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacology Bulletin* 24: 466-470.
- 18.- Rettew DC, Swedo SE y Leonard HL. (1992). Obsession and compulsions across time in 79 children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of American Academy of Children and Adolescents Psychiatry* 31: 1050-1056.
- 19.- Baer L.(1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *Journal Clinical Psychiatry*.;55 (suppl):18-23.
- 20.- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL.(1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal Psychiatry*.154:911-917.
- 21.- Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal Psychiatry*.156:1409-1416.
- 22.- Vargas L, Loyzaga C, Orellana A y Nicolini H. (2004) Dimensiones de los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo, su relación con dimensiones del temperamento y carácter y la respuesta a inhibidores de la recaptura de serotonina. Tesis de especialidad. UNAM.
- 23.- Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165(12), 1532-1542.
- 24.- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. (2004) Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. A necessary

- link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology;72:195-221.
- 25.- Baxter Jr LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives General Psychiatry*.44:211-8.
 - 26.- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*;145(12):1560-1563.
 - 27.- Nordahl T, Benkelfat C, Semple W, Gross M, King A, Cohen R. (1989). Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*;2:23-28.
 - 28.- Swedo S, Shapiro M, Grady C, Cheslow D, Leonard H, Kumar A, Friendland R, Rapoport S, Rapoport J. (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood obsessive-compulsive disorder. *Archives General Psychiatry*;46:518-523.
 - 29.- Saxena S, Brody A, Maidment K, Dunkin J, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME y Baxter LR (1999). Localized orbito-frontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 21(6): 683-693.
 - 30.- Saxena S y Rauch. S. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 23(3): 563-585.
 - 31.- Bartha R, Stein M, Williamson P, Drost D, Neufeld R, Carr T, Canaran G, Densmore M, Anderson G, Siddiqui A. (1998) A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *American Journal Psychiatry*;155:1584-91.
 - 32.- Ebert D, Speck O, Koning A, Berger M, Hening J, Hohagen F. (1997) 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence of neural loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatric Research*;74:173-176.
 - 33.- Fitzgerald K, Moore G, Paulson L, Stewart C, Rosenberg D. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment naïve pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*;47:174-182.
 - 34.- Witherside SP, P. J., Abramowitz JS. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging*;132: 69-79.
 - 35.- Zohar J, Insel, TR, Berman, KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR. (1989). Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Archives General Psychiatry*;46, 505-510.

- 36.- Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives General Psychiatry*;51(1):62-70
- 37.- McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal Psychiatry*;164(4):459-468.
- 38.- Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ. (1995). Increased cerebral blood flow during *m*-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*;7: 485-490.
- 39.- Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, Galy G, Millet P, Labbé C, Lavenne F, Bouvard M y Mauguier F. (1996). A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research*;60: 101-112.
- 40.- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives General Psychiatry*;53:595-606.
- 41.- Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. (2002). Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*;27(5):782-791.
- 42.- Chen XL, Xie JX, Han HB, Cui YH. (2004) MR perfusion-weighted imaging and quantitative analysis of cerebral hemodynamics with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience letters*. 370(2-3):206-11
- 43.- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*;57:901-10.
- 44.- Simon D, Kaufmann C, Müsh K, Kischkel E y Kathmann N. (2010) Frontostriato-limbic hyperactivation in obsessive compulsive disorder during individually tailored symptom provocation. *Psychophysiology*;47:728-738.
- 45.- Simon D, Adler N, Kaufmann C y Kathmann N. (2014). Amygdala hyperactivation during symptom provocation in Obsessive compulsive disorder and its modulation and distraction. *Neuroimage*;4(),549-557.
- 46.- Abramovitch A., Abramowitz J, Mittelman A. (2013) The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Psychology Review*;33:1163-1171

- 47.- Melloni M, Urbistondo C, Sedeño L, Gelormini C, Kichic R, Ibañez A (2012) The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder ; convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*;6:1-26.
- 48.- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, & Sahakian BJ. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Behavioral Reviews*;29(3):399–419.
- 49.- Bannon S, Gonzalez CJ, Croft RJ, Bpyce PM. (2002) Response inhibition deficits in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*;110:165-174.
- 50.- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL. y Jenike MA. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive–compulsive disorder. *Biological Psychiatry*;45(7):905–916.
- 51.- Phillips ML, Marks I, Senior C, Lythgoe DL, O´Dwyer AM, Meehans O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET y McGuire PK. (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine*;30:1037-1050.
- 52.- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer M, Speckens A y Phillips M. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking and hoarding symptoms dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*;61:564-576.
- 53.- Phillips ML, Mataix-cols D. (2004). Patterns of neural response to emotive stimuli distinguish the different symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *CNS spectrums* 9(4): 275-283.
- 54.- Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, Galy G, Millet P, Labbé C, Lavenne F, Bouvard M y Mauguier F. (1996). A controlled positron emission tomography study o obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research* 60: 101-112.
- 55.- Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, Fischman AJ, Jenike MA, Baer L. (1998) Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectrum*. 3:37-43.
- 56.- Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessing MC, James GA, Stein D, Lang PJ y Goodman WK (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*;54:751-756.
- 57.-Jhung K, Ku J, Kim SJ, Kim KR, An S, Kim SI, Yoon KJ y Lee E. (2014).Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type

- obsessive-compulsive disorder. *Progress Neuro Psychopharm Biological Psychiatry*;53(),149-155.
- 58.-Via E, Cardoner N, Pujol J, Alonso P, Lopez-sola M, Leopold R y Backenstrass M. (2015).Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers and checkers: a systematic review and meta-analysis;30:48-58.
- 59.-Leopold R y Backenstrass M. (2015) Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers and checkers: A systematic review and meta-analysis. *Journal Anxiety Disorders*. 30:48-58.
- 60.-Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, Miller GA, Ritter W, Ruchkin DS, Rugg MD y Tylor MJ (2000). Guidelines for using human related event-related potential to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 32(7):127-152.
- 61.-Rugg MD, Coles MG. (1995). Event-related brain potential: an introduction. *Electrophysiology of Mind*. New York, Oxford University Press.
- 62.-Polish (2003). Chapter 48 / P300 in clinical applications. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Chapter 48 N. Y. Press. New York: 1073-1091
- 63.-Ciesielsky KT, Beech H y Gordon PK. (1981). Some electrophysiological observations in obsessional states. *British Journal of Psychiatry* 138: 479-484.
- 64.-Beech HR, Ciesielski K y Gordon PK. (1983). Further observations of evoked potentials in obsessional patients. *British Journal of Psychiatry* 142: 605-609.
- 65.-Malloy P, Rasmussen S, Braden W y Haier R. (1989). Topographic evoked potential mapping in obsessive compulsive disorder: Evidence of Frontal Lobe Dysfunction. *Psychiatry Research* 28: 63-71.
- 66.-Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M y Sutton S. (1990). Endogenous event-related potential in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 28: 92-98.
- 67.-Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE.(1987).Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives General Psychiatry*;44(3):211-8.
- 68.-Towey J, Bruder G., Tenke CE, Leite P, De caria C, Hollander E y Friedman D. (1993). Event-related potentials and clinical correlates of neuro-dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*;49(2): 167-181.
- 69.-Towey J, Tenke CE, Bruder GE, Leite P, Friedman D, Liebowitz M y Hollander E. (1994). Brain event-related potentials correlates of over-focused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology*;31(6): 535-543.

- 70.-Morault PM, Bourgeois M., Laville J, Bensch C and Paty J. (1997). Psychophysiological and clinical value of related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*;42:46-56.
- 71.-Morault PM, Guillem F, Bourgeois M and Paty J. (1998). Improvement predictors in obsessive-compulsive disorder. An event-related potential study. *Psychiatry Research*;81:87-96.
- 72.-Di-Russo FD, Zaccara G, Ragazzoni A y Pallanti S (2000). Abnormal visual event-related potentials in obsessive-compulsive disorder without panic disorder or depression comorbidity. *Journal of Psychiatric Research*;34:75-82.
- 73.-Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A y Rubia FJ. (2001). Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*;101:75-81.
- 74.-Mavrogiorgou P, Juckel G, Frodl T, Gallinat J, Hauke W, Zaudig M, Dammann G, Möller HJ y Hegerl U. (2002). P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*;36:399-406.
- 75.-De groot CM, Torello MW, Boutros NN y Allen R. (1997) Auditory event related potentials and statistical probability mapping in obsessive compulsive disorder. *Clinical electroencephalography*;28:148-54.
- 76.-Miyata A, Matsunaga H, Kiriike N, Iwasaki Y, Takei Y, Yamagami s. (1998) Event- related potentials in patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neuroscience*;52:513-8.
- 77.-Gohle D, Juckel G, Mavrogiorgou P, Pogarell O, Mulert C, Giegling I, Zaudig M y Hegerl U. (2008). Electrophysiological evidence for cortical abnormalities in obsessive-compulsive disorder- A replication study using auditory event-related P300 subcomponents. *Journal of Psychiatry Research*;42:297-303.
- 78.- Andersen KE y Savage CR. (2004). Cognitive and neurobiological findings in Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*;27:37-47.
- 79.- Okasha A, Rafaat M., Mahallawy N, El Nahas G, Sayed M y El Kholi S. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*;101:281-285.
- 80.- Kivircik BB, Yener G, Alptekin K y Aydin H. (2003). Event-related potentials and neuropsychological test in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*;27: 601-606.
- 81.- Papageorgiou CC y Rabavilas A. (2003). Abnormal P600 in obsessive-compulsive disorder. A comparison with healthy controls. *Psychiatry Research* 119: 133-143.
- 82.- Lifshitz, K. (1966). The averaged evoked cortical response to complex visual stimuli. *Psychophysiology* 3, 55-68.

- 83.- Begleiter H, Gross MM, Kissin B. (1967). Evoked cortical responses to affective visual stimuli. *Psychophysiology* 3, 336–344.
- 84.- Begleiter, H, Gross MM, Porjesz B, Kissin B. (1969). The effects of awareness on cortical evoked potentials to conditioned affective stimuli. *Psychophysiology* 5, 517–529.
- 85.- Radilova J. (1989). P300 and emotional states studied by psychophysiological methods. *International Journal of Psychophysiology* 7, 364–366.
- 86.- Carretie L, Hinojosa JA, Martin-Loeches M, Mercado F, Tapia M. (2004^a). Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Human Brain Mapping* 22, 290–299.
- 87.- Carretie L, Mercado F, Hinojosa JA, Martin-Loeches M, Sotillo M. (2004b). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *Journal of Affective Disorders* 78, 119–130.
- 88.- Olofsson JK, Polich J. (2007). Affective visual event-related potentials: arousal, repetition, and time-on-task. *Biological Psychology* 75, 101–108.
- 89.- Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD. (2005). Decision making, the p3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin* 131, 510–532.
- 90.- Pineda JA, Foote SL, Neville HJ, 1989. Effects of locus coeruleus Lesions on Auditory, Long-latency, event-related potentials in monkey. *Journal of Neuroscience* 9, 81–93.
- 91.- Schupp H, Flaisch T, Stockburger J, Junghořer M. (2006a). Emotion and attention: event-related brain potential studies. In: Anders, S., Ende, M., Junghořer, M., Kissler, J., Wildgruber, D. (Eds.), *Progress in Brain Research*, 156. pp. 31–51.
- 92.- Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology* 52, 95–111.
- 93.- Nicolini H, Orozco B, Loreido G, Paéz F, Sánchez de Carmona M, Sidenberg, De la Fuente JR. (1996). Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown en español para trastorno obsesivo-compulsivo. *Salud Mental* 19(suppl 3): 11-14.
- 94.- Beech, P, Malt UF y Denker SJ. (1992). Scales for assesment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 87(suppl 37):122-127.
- 95.- Apiquian R, Fresan A y Nicolini H. (2000). Evaluación de la psicopatología en español. *JGH Editores* 53(pp14):42-44.
- 96.- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J y Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*.4;561–571

- 97.- Hamilton M (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 32: 50-55.
- 98.- Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X y Baró E. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression rating scale y la Hamilton Anxiety rating scale para la depresión y la ansiedad. *Medicina Clínica*, 118 (13):493-499.
- 99.- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorin P, Janavs J, Weiller E, Heguerta T, Baker R y Dunbar G. (1998). The MINI international Neuropsychiatric interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal Clinical of psychiatry* 59((suppl 20)): 22-23.
- 100.- Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Soto M y Soto O.(2004) MINI Plus Español 5.0.0. Entrevista neuropsiquiátrica internacional. Instrumentos diagnósticos.
- 101.- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert B. (1999). International Affective Picture System (IAPS): instruction manual and affective ratings. (Technical Report No. A-4). Gainesville, Florida: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- 102.- Galán L, B. R., Rodríguez JL, Pérez-Avalo MC y Rodríguez R. (1997). Testing topographic differences between event-related brain potentials by using non-parametric combinations of permutations test. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 192:240-247.
- 103.- Nicolini H, Orozco B, Giuffra L. (1997) Age of onset, gender, severity in obsessive-compulsive disorder. A study on a Mexican population. *Salud Mental*.20:1-4.
- 104.- Khanna S y Mukherjee D. (1992) Checkers and washers: valid subtypes of obsessive compulsive disorder. *Psychophstology*. 25(5);283-288.
- 105.- Ricardo-Garcell J y Rueda W. Electroencefalograma y potenciales relacionados con eventos en el trastorno obsesivo compulsivo. *Salud Mental*. 32(2);173-181.
- 106.- JoVE Science Education Database. *Neuropsychology*. Event-related Potentials and the Oddball Task. JoVE, Cambridge, MA, (2020).
- 107.- Perera MP, Neil W, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. (2019) Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: A systematic review of the electroencephalographic literature. *Journal of Anxiety Disorders*. 62;1-14.
- 108.- Gole M, Schafer A, Schienle A. (2012) Event-related potentials during exposure to aversion and its anticipations: the moderating effect of intolerance of uncertainty. *Neuroscience Letter*.507:112-117.
- 109.- Thorsen A, Hagland P, Radua J, Matais-Cols D, Kvale G, Hansen B y Van den Heuvel O.(2018) Emotional processing in obsessive disorder: A systematic review and meta-analysis of 25 functional neuroimaging studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3(6);563-571.

- 110.- Paul S, Beucke J, Kaufmann C, Mersov A, Heinzl S, Kathmann N y Simon D. (2019) Amygdala-prefrontal connectivity during appraisal of symptom-related stimuli in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*. 49(2);278-286.
- 111.- Beucke J, Simon D, Sepulcre J, Talukdar T, Feusner J, Kaufmann y Kathmann H. (2020) Heightened degree connectivity of striatum in obsessive-compulsive disorder induced by symptom provocation. *1(276);1069-1076*.
- 112.- Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S. (2013) Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*.40:160-166.
- 113.- Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Togao O, Yoshiura T, Kanba S. (2015) Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jul;69(7):411-21.
- 114.- Dayan-Riva A, Berger A, Anholt GE (2020). Affordances, response conflict, and enhanced-action tendencies in obsessive-compulsive disorder: an ERP study. *Psychological Medicine* 1–16.
- 115.- Dominke C, Graham-Schmidt K, Gentsch A y Schutz-Bosbach S. (2021). Action inhibition in individuals with high obsessive-compulsive trait of incompleteness: An EPR study. *Biological Psychiatry*.159;15:108019.
- 116.- Koorehot L y Dommentt E. (2019). An investigation into response inhibition in distinct clinical groups within Obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.31;3:228-238.
- 117.- Yamamuro K, Okada K, Kishimoto N, Ota T, Lida J y Kishimoto T. (2016), A longitudinal, event-related potential pilot study of adult obsessive-compulsive disorder with 1-year follow-up. *Neuropsychiatry Disorder Treatment*, 26(12):2463-2471.
- 118.- Yamamuro K, Ota T, Lida J, Nakanishi Y, Matsuura H, Okazaki K, Kishimoto N, Takahashi H, Iwasaka H, Lida j y Kishimoto T.(2015) Event-related in drug naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 230:394-399.
- 119.-Yamamuro K, Ota T, Lida J, Kishimoto N, Nakanishi Y, Matsuura H, Uratani M, Okazaki K y Kishimoto T.(2016) A longitudinal event-related potential study of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in treatment-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*. 30;245:217-223.
- 120.- Okazaki K, Yamamuro K, Lida J, Ota T, Nakanishi Y, Matsuura H, Uratani M, Sawada S, Azech T, Kishimoto N y Kishimoto T.(2018). Intra-individual variability across cognitive task in drug-naïve pediatric

patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 264;421-426.

- 121.- Ozcan H, Ozer S y Yagcioglu S. (2016). Neuropsychological, electrophysiological and neurological impairments in patients with obsessive compulsive disorder, their healthy controls: Identifying potential endophenotypes. 240;30:110-117.