



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA SUSTANCIA GRIS EN  
PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO: UN  
ESTUDIO MEDIANTE IMAGENOLÓGÍA POR RESONANCIA  
MAGNÉTICA**

**P R E S E N T A:**  
CARLOS ROSALES MONDRAGÓN

**TUTOR PRINCIPAL:**  
DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ  
UNIDAD DE RESONANCIA MAGNÉTICA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**COMITÉ TUTORAL:**  
DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DRA. AZALEA REYES AGUILAR  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

**CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE, 2022**



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.

## CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>II. ANTECEDENTES .....</b>	<b>11</b>
2.1 TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO .....	11
2.1.1 DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO.....	11
2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	13
2.1.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	13
2.1.4 DIMENSIONES DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO .....	15
2.2 IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	18
2.2.1 FENÓMENO DE RESONANCIA MAGNÉTICA .....	18
2.2.2 CONTRASTE EN T1 .....	22
2.3 CORTEZA CEREBRAL.....	23
2.3.1 CAPAS DE LA CORTEZA CEREBRAL .....	24
2.3.2 ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA CORTEZA CEREBRAL .....	26
2.3.3 ALTERACIONES EN EL GROSOR CORTICAL .....	27
2.4 GANGLIOS BASALES Y EL CIRCUITO CORTICO ESTRIATO TALAMO CORTICAL.....	28
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>31</b>
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	31
3.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	33
3.3 OBJETIVO GENERAL .....	33
3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
3.5 HIPÓTESIS .....	35
<b>IV. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>36</b>



4.1	MUESTRA.....	36
4.1.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	38
4.2	ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	39
4.3	PROCESAMIENTO DE IMÁGENES .....	39
4.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IMÁGENES .....	41
4.5	RECURSOS MATERIALES .....	44
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
5.1	MEDICIÓN DE LA DENSIDAD .....	45
5.1.1	DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: CONTROLES VS PACIENTES TOC AJUSTADO POR EDAD Y GÉNERO ..	45
5.1.2	DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: PACIENTES TOC VS CONTROLES AJUSTADO POR EDAD Y GÉNERO ..	46
5.1.3	DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: LAVADORES VS REVISORES AJUSTADO A EDAD Y GÉNERO .....	47
5.1.4	CORRELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD EN SUSTANCIA GRIS Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN EN LOS PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO .....	47
5.2	MEDICIÓN DE GROSOR CORTICAL.....	47
5.2.1	COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE CONTROLES VS PACIENTES .....	47
5.2.2	COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE LAVADORES VS REVISORES.....	47
5.2.3	CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL DE PACIENTES Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN.....	48
5.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN .....	48
5.3.1	DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL Y PACIENTES 48	
5.3.2	DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE LAVADORES Y REVISORES ...	51
5.3.3	CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y DIFERENCIA DE SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO.....	51

<b>VI. RESULTADOS N84 .....</b>	<b>52</b>
6.1 MEDICIÓN DE LA DENSIDAD .....	52
6.1.1 COMPARACIÓN CONTROLES VS PACIENTES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO .....	52
6.1.2 COMPARACIÓN PACIENTES VS CONTROLES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO .....	52
6.1.3 COMPARACIÓN LAVADORES VS REVISORES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO .....	53
6.1.4 COMPARACIÓN PACIENTES MEDICADOS VS PACIENTES NO MEDICADOS AJUSTADO A EDAD Y GÉNERO .....	53
6.1.5 CORRELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD DE SUSTANCIA GRIS Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN EN LOS PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO .....	53
6.2 MEDICIÓN DE GROSOR CORTICAL .....	53
6.2.1 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE CONTROLES VS PACIENTES .....	53
6.2.2 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE LAVADORES VS REVISORES .....	54
6.2.3 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE PACIENTES CON FÁRMACO VS PACIENTES SIN FÁRMACO .....	54
6.2.4 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL DE PACIENTES Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN .....	54
6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN .....	54
6.3.1 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL, LAVADORES Y REVISORES. ....	54
6.3.2 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL, PACIENTES PREVIAMENTE MEDICADOS Y PACIENTES NO MEDICADOS .....	56
6.3.3 CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y DIFERENCIA DE SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO .....	58
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>60</b>
7.1.1 MEDICIÓN DE LA DENSIDAD .....	60
7.1.2 MEDICIÓN DEL GROSOR CORTICAL .....	64

7.1.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN .....	66
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>71</b>
LIMITACIONES .....	72
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>73</b>
<b>APÉNDICE.....</b>	<b>87</b>
1. RESULTADOS DE PRUEBAS T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (CONTROLES Y PACIENTES TOC SIN MEDICAMENTOS) .....	87
2. RESULTADOS DE PRUEBAS A U DE MANN-WHITNEY PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (CONTROLES Y PACIENTES CON TOC SIN MEDICAMENTOS).....	87
3. RESULTADOS DE PRUEBAS T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (PACIENTES TOC LAVADORES Y REVISORES SIN MEDICAMENTO) .....	88
4. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN SIN FÁRMACOS).....	89
5. CORRELACIÓN PARCIAL ENTRE VOLUMEN E ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN SIN MEDICACIÓN, AJUSTADA A EDAD, GÉNERO Y VOLUMEN TOTAL INTRACRANEAL ESTIMADO. ....	90
6. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN).....	91
7. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON Y SIN FÁRMACO)....	92
8. CORRELACIÓN PARCIAL ENTRE VOLUMEN E ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE PACIENTES TOC, AJUSTADA A EDAD, GÉNERO, FÁRMACO Y VOLUMEN TOTAL INTRACRANEAL ESTIMADO. ....	93

## RESUMEN

Tradicionalmente el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se ha descrito como una condición patológica en la cual el paciente cursa con pensamientos intrusivos, repetitivos e incómodos que pueden llegar a ser incapacitantes (obsesiones) para quien lo padece, además de acompañarse de niveles severos de ansiedad. Posteriormente el paciente recurre a ciertos comportamientos o rituales que tienden a disminuir la sensación de ansiedad y angustia causadas por estos pensamientos (compulsiones). A nivel mundial se ha demostrado que las alteraciones en las estructuras pertenecientes al circuito cortico-tálamo-estriato-cortical explican en gran medida la fisiopatología del TOC, sin embargo pocos estudios se han realizado en pacientes sin medicación y tomando en cuenta las dimensiones del TOC. El presente estudio buscó identificar diferencias en el grosor cortical, en el volumen y densidad de la sustancia gris en pacientes con TOC en comparación con sujetos control y analizar su relación con la gravedad de los síntomas. Para esta investigación se realizó inicialmente un estudio comparativo entre 23 pacientes con TOC (10 lavadores y 13 revisores) y 23 sujetos controles y posteriormente entre 45 pacientes TOC (17 medicados y 28 no medicados) y 39 sujetos controles. Los pacientes TOC fueron evaluados mediante la escala de severidad de los síntomas de Yale Brown. Las imágenes fueron adquiridas por medio de un resonador magnético de 3.0 Teslas. La medición del grosor cortical fue realizada mediante FreeSurfer, los datos volumétricos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics y la medición de la densidad fue realizada mediante el programa FSL. Nuestros resultados demostraron un menor volumen del núcleo accumbens izquierdo en pacientes TOC con dimensión de revisión, una correlación entre el índice de severidad de los síntomas y un menor volumen del hipocampo izquierdo en pacientes TOC, una menor densidad de los lóbulos Crus I, Crus II y VI cerebelares y del giro fusiforme izquierdo y por último una mayor densidad del giro precentral derecho. Además, se demostró una probable relación entre el uso de tratamiento farmacológico y un mayor volumen cerebelar.



## ABSTRACT

Traditionally obsessive compulsive disorder (OCD) has been described as a pathological condition in which the patient has intrusive, repetitive and uncomfortable thoughts that can become disabling (obsessions) for the sufferer, in addition to being accompanied by severe levels of anxiety. Subsequently, the patient resorts to certain behaviors or rituals that tend to decrease the feeling of anxiety and anguish caused by these thoughts (compulsions). Worldwide, it has been shown that alterations in the structures belonging to the cortico-thalamic-striato-cortical circuit largely explain the pathophysiology of OCD, however few studies have been conducted in patients without medication and taking into account the dimensions of OCD. The present study seeks to identify differences in cortical thickness, in the volume and density of the gray matter in patients with OCD compared to control subjects and analyze their relationship with the severity of symptoms. For this research, a comparative study was initially carried out between 23 patients with OCD (10 washers and 13 reviewers) and 23 control subjects and later between 45 OCD patients (17 medicated and 28 non-medicated) and 39 control subjects. OCD patients were assessed using the Yale Brown symptom severity scale. The images were acquired by means of a 3.0 Teslas magnetic resonator. The cortical thickness measurement was performed using FreeSurfer, the volumetric data were analyzed using the IBM SPSS Statistics statistical program and the density measurement was performed using the FSL program. Our results show a smaller volume of the left nucleus accumbens in OCD patients with revision dimension, a correlation between the severity index of the symptoms and a smaller volume of the left hippocampus in OCD patients, a lower density of the cerebellar Crus I, Crus II and VI lobes and the left fusiform gyrus and finally a higher density of the right precentral gyrus. In addition, it demonstrates a probable relationship between the use of pharmacological treatment and a greater cerebellar volume.





## I. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se ha descrito de manera amplia en la literatura médica y científica como una condición patológica en la cual el paciente cursa con pensamientos intrusivos, repetitivos e incómodos que pueden llegar a ser incapacitantes (obsesiones) para quien lo padece además de acompañarse de niveles severos de ansiedad. El paciente posteriormente recurre a ciertos comportamientos o rituales que tienden a disminuir la sensación de ansiedad y angustia causadas por estos pensamientos (compulsiones). Se cataloga al TOC como uno de los trastornos de salud mental más discapacitantes debido a su impacto negativo tanto en la calidad de vida de la paciente como en la de sus cuidadores (M.Morgiève et al., 2017).

Se estima que esta patología tiene una prevalencia mundial del 2-3% (Benzina et al., 2016; Bozorgmehr et al., 2017; Fenske & Petersen., 2015; Richter & Ramos, 2018; Robbins et al., 2019), sin embargo, la mayoría de estos estudios proviene de países europeos y Estados Unidos (Nicolini et al., 2017), dejando de lado la incidencia en otros países como aquellos pertenecientes a Latinoamérica. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, en América Latina la tasa de prevalencia alcanza un 5.9%(Pan American Health Organization, 2017), y con respecto a México; un estudio realizado en el Instituto Mexicano de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” reporta un estimado del 2.5% de prevalencia (Caraveo-Anduaga & Bermúdez., 2004). Sin embargo, de acuerdo con cifras oficiales de la Secretaría de Salud, en México existe una incidencia que va del 1.5 al 5% de la población general (Secretaría de Salud, 2016).

Debido a su cronicidad (hasta en el 60% a 70% de los casos) (Fenske & Petersen., 2015) se encuentra con mucha más frecuencia en la práctica médica y psiquiátrica de lo que sugieren estas cifras (Richter & Ramos, 2018), debido a que generalmente son los pacientes con sintomatología moderada a severa quienes buscan ayuda, generando así un sesgo estadístico (Fenske & Petersen., 2015).



En tanto a los costos indirectos ocasionados por el TOC (tales como: discapacidad laboral, jubilación anticipada, impacto en la familia), la Organización Mundial de la Salud lo ubica en el puesto 11 en tanto a la carga atribuible a la enfermedad que genera, en la categoría de enfermedades no fatales (Nicolini et al., 2017). Además, a nivel individual, el TOC es una enfermedad gravemente debilitante con repercusiones en la vida personal, social y profesional de los pacientes y sus familiares, incluso después de tratamientos administrados clínicamente (M.Morgiève et al., 2017).

En tanto los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta enfermedad, la ciencia aún se encuentra en búsqueda de correlaciones orgánicas y funcionales como en la disfunción en el tracto cortico-estriato-tálamo-cortical (Nakemae et al., 2012; Narayanaswamy et al., 2016a; Okada et al., 2015; Pauls & A, 2014; Richter & Ramos, 2018; Sakai et al., 2011; Tang et al., 2016), o alteraciones en el grosor cortical (E.N.I.G.M.A., 2017; Fouche et al., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019; Nakemae et al., 2012; Shi et al., 2007; Zhou et al., 2018). Se ha propuesto que las alteraciones de los circuitos cerebrales involucrados en el procesamiento emocional (que involucran tanto a los circuitos de recompensa como a los del miedo), el control cognitivo y el funcionamiento motor juegan un papel importante en su fisiopatología (Zhou et al., 2018).

Para poder llevar a cabo el estudio de las alteraciones orgánicas en el TOC actualmente la imagenología por resonancia magnética (IRM) ha sido una herramienta indispensable para poder analizar modificaciones morfológicas y funcionales del parénquima cerebral y su correlación con la evolución clínica de la enfermedad. Varias técnicas de IRM, entre ellas la resonancia magnética estructural tridimensional, imágenes por tensor de difusión y la resonancia magnética funcional han sido utilizadas para investigar los mecanismos neuropatológicos del TOC (Zhou et al., 2018).



Tres de las técnicas imagenológicas más utilizadas para el estudio anatómico del encéfalo son el grosor cortical, la volumetría y la morfometría basada en voxeles (VBM) mediante las cuales múltiples estudios han corroborado que las alteraciones en las estructuras que conforman al circuito cortico-talamo-estriato-cortical explican en gran medida la fisiopatología del TOC como un menor grosor en la corteza frontal media izquierda (Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019; Shi et al., 2007), un menor volumen del hipocampo (Boedhoe et al., 2017), una mayor densidad del putamen (Kubota et al., 2016; Picó-Pérez et al., 2020a; Piras et al., 2015a; Rotge et al., 2010), entre otros.

El TOC es un trastorno relativamente homogéneo con dimensiones de síntomas similares a nivel mundial (Stein et al., 2019), y para la valoración de los síntomas en el TOC, usualmente se recurre a la Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989). Esta escala está diseñada para poder identificar la sintomatología y gravedad de las obsesiones (obsesiones agresivas, de contaminación, sexuales, de acumulación/ahorro, religiosas/escrupulosidad, necesidad de simetría o exactitud, miscelánea y somáticas) y de las compulsiones (Limpieza/lavado, comprobación o revisión, repetición, contar, ordenar/arreglar, almacenar/coleccionar, y miscelánea).

El presente estudio tuvo como objetivo la medición del grosor cortical, de la sustancia gris y del volumen de la sustancia gris centrándonos principalmente en el circuito cortico-estriato-tálamo-cortical en pacientes TOC con dimensión de lavado y revisión y un grupo control para de esta manera ampliar las herramientas diagnósticas en el manejo del TOC, además se buscó sentar un precedente para investigaciones futuras en población mexicana.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

#### 2.1.1 DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO

El TOC es un trastorno mental en gran medida crónico (60% a 70% de los casos) (Fenske & Petersen., 2015) que puede generar estrés y ansiedad discapacitantes. Este se encuentra caracterizado por la presencia de obsesiones descritas como pensamientos, impulsos o imágenes repetitivos que son intrusivos y no deseados, y que en la mayoría de las personas causan ansiedad o angustia (Cambridge University Press, 2017), y por la presencia de compulsiones definidas como comportamientos repetitivos o actos mentales que ocurren en respuesta a una obsesión o deben realizarse de acuerdo con reglas aplicadas de manera rígida y están destinadas a reducir la angustia causada por las obsesiones (Richter & Ramos, 2018).

Para poder establecer el diagnóstico del TOC, a nivel mundial los criterios más utilizados son los establecidos por la Asociación Americana de Psiquiatría mediante el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) -5” (American Psychiatric Association, 2013) los cuales se mencionan a continuación.:

#### A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:

Las obsesiones se definen por (1) y (2):

1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes que se experimentan, en algún momento durante la alteración, como no deseados y que en la mayoría de las personas causan una angustia marcada
2. El individuo intenta suprimir esos pensamientos, impulsos o imágenes con algún otro pensamiento o acción (es decir, reemplazándolos con una compulsión).

Las compulsiones se definen por (1) y (2):



1. Comportamientos repetitivos o actos mentales que la persona se siente impulsada a realizar en respuesta a una obsesión.
  2. Los comportamientos o actos mentales tienen como objetivo reducir la ansiedad o la angustia o prevenir alguna situación temida; sin embargo, estos comportamientos o acciones mentales no se conectan de manera realista con lo que están diseñados para prevenir o son claramente excesivos.
- B. Las obsesiones consumen mucho tiempo o causan angustia o deterioro clínicamente significativo en las áreas social, ocupacional u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no surgen de los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) u otra condición médica.
- D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (p.ej., preocupaciones excesivas, como el trastorno de ansiedad generalizada; preocupación por el aspecto, como en el trastorno dismórfico corporal; dificultad para deshacerse o renunciar a las posesiones, como en el trastorno de acumulación; arrancarse el pelo, como en el trastorno de tricotilomanía [trastorno de arrancarse el pelo]; rascarse la piel, como en el trastorno de excoriación [rascarse la piel]; estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados; comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos de la conducta alimentaria; problemas con sustancias o con el juego, como en los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad; impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafilicos; impulsos, como en los trastornos disruptivos, del control de los impulsos y de la conducta; rumiaciones de culpa, como en el



trastorno de depresión mayor; inserción de pensamientos o delirios, como en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; o patrones del comportamiento repetitivo como en los trastornos del espectro autista).

### 2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el TOC tiene una prevalencia mundial del 2-3% (Benzina et al., 2016; Bozorgmehr et al., 2017; Fenske & Petersen., 2015; Richter & Ramos, 2018; Robbins et al., 2019), sin embargo debido a su cronicidad se encuentra con mucha más frecuencia en la práctica médica y psiquiátrica general de lo que sugieren estas cifras (Richter & Ramos, 2018), puesto que generalmente son los pacientes con sintomatología moderada a severa quienes buscan ayuda generando un sesgo estadístico (Fenske & Petersen., 2015). De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, en Latinoamérica la tasa de prevalencia alcanza un 5.9% (Pan American Health Organization, 2017) y con respecto a México; cifras oficiales dadas por la Secretaría de Salud, la incidencia va del 1.5 al 5% de la población general (Secretaría de Salud, 2016).

### 2.1.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Hasta hoy en día no existe una causa directa relacionada a la fisiopatología del TOC, sin embargo, se considera que probablemente muchos factores condicionen su desarrollo, ya sean neurobiológicos, genéticos (Pauls & A, 2014), ambientales (Fenske & Petersen., 2015; Pauls & A, 2014) y socioculturales (Nicolini et al., 2017). Se ha descrito una predisposición genética del 45 al 65% (Brock & Hany., 2020). En niños el TOC ha sido catalogado dentro de los síntomas neuropsiquiátricos agudos infantiles (CANS) (previamente llamados PANDAS), los cuales atribuyen el desarrollo de TOC en la población pediátrica a otros factores de riesgo como infecciones previas por estreptococos, metabolitos y toxinas (Brock & Hany., 2020). Además, existe una probable correlación entre la disfunción inmunitaria y el



desarrollo de esta patología, aunque aún se necesitan más estudios (Cosco et al., 2019).

En tanto a los factores neurobiológicos, múltiples estudios mediante imagenología por resonancia magnética funcional y estructural a nivel mundial muestran una fuerte correlación entre el TOC y alteraciones anatómicas y funcionales de los circuitos “cortico-estriato-tálamo-corticales”(Nakamae et al., 2012; Okada et al., 2015; Pauls & A, 2014; Richter & Ramos, 2018; Sakai et al., 2011; Tang et al., 2016) (también denominado modelo frontoestriatal o modelo corticoestriatal) (Pauls & A, 2014).

Las alteraciones anatómicas de estos circuitos en pacientes con TOC han sido principalmente estudiadas por medio del cálculo del grosor cortical, del volumen y de la densidad de sustancia gris. Mediante el cálculo del grosor cortical se ha encontrado un menor grosor de la corteza orbitofrontal izquierda (Peng et al., 2015; Shi et al., 2007), corteza frontal media izquierda (Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019; Shi et al., 2007), corteza frontal superior izquierda (Fouche et al., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019), corteza temporal media izquierda (Fouche et al., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019), corteza temporal superior izquierda (Nakamae et al., 2012; Shi et al., 2007), corteza parietal inferior izquierda (E.N.I.G.M.A., 2017; Fouche et al., 2017), corteza parietal inferior derecha (E.N.I.G.M.A., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019), cíngulo posterior derecho (Fouche et al., 2017; Zhou et al., 2018) y cíngulo anterior izquierdo (Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019; Peng et al., 2015). En tanto a la volumetría, los hallazgos se centran más en los cambios de la sustancia gris subcortical encontrando un menor volumen en el hipocampo derecho (L. Zhang, Hu, Lu, et al., 2019), mayor volumen bilateral del putamen (Kubota et al., 2016), del glóbo pálido izquierdo (L. Zhang, Hu, Li, et al., 2019), de la amígdala derecha (L. Zhang, Hu, Li, et al., 2019) y un menor volumen del lóbulo posterior del cerebelo (Narayanaswamy et al., 2016a). Sin embargo, en un metaanálisis realizado por



Boedhoe et al. (2019) con una muestra de 1495 sujetos con TOC y 1472 controles, se encontró un menor volumen bilateral del hipocampo, así como un mayor volumen bilateral del globo pálido. En los estudios realizados mediante VBM para la medición de sustancia gris se ha encontrado una gran heterogeneidad de resultados en tanto a las densidades de sustancia gris dentro del encéfalo. En tanto a los resultados mas constantes se ha encontrado una mayor densidad de sustancia gris en la corteza orbitofrontal izquierda y circunvolución frontal media (Tan et al., 2013; Tang et al., 2016), en la circunvolución postcentral bilateral (Tang et al., 2016; Yoo et al., 2008), en el putamen bilateral (Kubota et al., 2016; Picó-Pérez et al., 2020a; Piras et al., 2015a; Rotge et al., 2010), del putamen izquierdo (Yoo et al., 2008) y derecho (de Wit et al., 2014), del tálamo bilateral (Picó-Pérez et al., 2020a) y derecho (Yoo et al., 2008). También se ha reportado menor densidad de sustancia gris en la corteza del cíngulo anterior de manera bilateral (Picó-Pérez et al., 2020b; Piras et al., 2015b; Yoo et al., 2008), en la circunvolución frontal inferior bilateral (Picó-Pérez et al., 2020b; Yoo et al., 2008) y en la circunvolución temporal superior izquierda (Hirose et al., 2017; Yoo et al., 2008). Así mismo se ha encontrado una mayor densidad total del cerebelo (de Wit et al., 2014), del hemisferio derecho (Brooks et al., 2016), de los lóbulos IV y V izquierdos (Picó-Pérez et al., 2020a) y del lóbulo anterior bilateral (Tang et al., 2016). Sin embargo, estos hallazgos son inconsistentes en multiples estudios (Hirose et al., 2017; Picó-Pérez et al., 2020a) puesto que se ha encontrado simultaneamente menor densidad de la sustancia gris bilateral del cuerpo estriado (Tang et al., 2016), del tálamo bilateral (Hirose et al., 2017), del hemisferio derecho del cerebelo (Okada et al., 2015), del lóbulo posterior bilateral (Narayanaswamy et al., 2016a), entre otros.

#### 2.1.4 DIMENSIONES DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Actualmente la sintomatología del TOC es expuesta mediante un modelo multidimensional, en el cual las personas que lo padecen presentan varios tipos de síntomas, como rituales de limpieza por miedo a la contaminación, rituales de revisión para evitar daños o rituales de acumulación (Nakao et al., 2014).





Se han encontrado algunas diferencias funcionales cerebrales entre las dimensiones TOC utilizando métodos de resonancia magnética funcional y se ha propuesto que los rituales de revisión están más asociados con las redes fronto-subcorticales relacionadas con los impulsos (Mataix-Cols et al., 2004; Nakao et al., 2014) y presentan hipoactivación en el núcleo caudado izquierdo y la corteza cingulada anterior en comparación con sujetos controles (Murayama et al., 2013). También se ha descrito que los rituales de lavado están más influenciados por los sistemas fronto-límbicos asociados con malestar emocional (Mataix-Cols et al., 2004; Nakao et al., 2014) y presentan hiperactivación en varias regiones cortico-cerebelosas bilaterales (Murayama et al., 2013). Así mismo, se ha demostrado que los síntomas de agresión regulan la conectividad entre el estriado ventral, la amígdala y la corteza frontal ventromedial, mientras que los síntomas sexuales/religiosos tienen un efecto en la conectividad entre el estriado ventral y la ínsula (Harrison et al., 2013; Nakao et al., 2014).

Para la valoración de los síntomas en el TOC, usualmente se recurre a la Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989) aplicándose para la valoración de los síntomas obsesivos-compulsivos y para la cuantificación de la severidad, es decir se utiliza para medir la gravedad del TOC (Castro-Rodrigues et al., 2018). Esta escala de valoración se divide en dos secciones, la primera parte se encamina a evaluar la sintomatología correspondiente al TOC (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale symptom checklist). Se encuentra compuesta por 69 ítems divididos en 15 categorías (Mortier et al., 2019), 8 que identifican obsesiones (obsesiones agresivas, de contaminación, sexuales, de acumulación/ahorro, religiosas/escrupulosidad, necesidad de simetría o exactitud, miscelánea y somáticas) y 7 encaminadas a identificar compulsiones (Limpieza/lavado, comprobación, repetición, contar, ordenar/arreglar, almacenar/coleccionar, y miscelánea) resumidas en la figura 1. La segunda parte busca establecer el nivel de gravedad de los síntomas aplicando 10 ítems (cinco



dimensiones de clasificación para obsesiones y compulsiones) cada uno puntuado de 0 a 4. La puntuación máxima de la escala es 40 (20 para obsesiones y 20 para compulsiones). Las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad del TOC (Costa et al., 2017).

Obsesiones
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obsesiones de agresión</li><li>• Obsesiones de contaminación</li><li>• Obsesiones sexuales</li><li>• Obsesiones de acumulación/ahorro</li><li>• Obsesiones religiosas/escrupulosidad</li><li>• Obsesiones de necesidad de simetría o exactitud</li><li>• Obsesiones somáticas</li><li>• Miscelánea</li></ul>
Compulsiones
<ul style="list-style-type: none"><li>• Limpieza/lavado</li><li>• Comprobación</li><li>• Repetición</li><li>• Contar</li><li>• Ordenar/Arreglar</li><li>• Almacenar/Coleccionar</li><li>• Miscelánea</li></ul>

**Tabla 1:** Dimensiones del trastorno obsesivo compulsivo

Para una mejor comprensión en tanto a la clasificación de las dimensiones en el TOC, Dan J. Stein en su artículo “Obsesive-compulsive disorder” clasifica al TOC de acuerdo con sus síntomas definiendo cuatro o cinco dimensiones, las cuales se mencionan a continuación:

- Dimensión de “contaminación” (obsesiones y compulsiones por la limpieza).
- Dimensión de “pensamientos dañinos” (pensamientos de daño a sí mismo y a los demás y control de compulsiones).

- Dimensión de “pensamientos prohibidos” (obsesiones agresivas, sexuales, religiosas con rituales mentales o de oración).
- Dimensión de “simetría” (obsesiones de simetría y compulsiones de repetición, orden y conteo).
- Factor de “acumulación” (obsesiones por acumulación y compulsiones relacionadas).

Este último se cataloga dentro de otro apartado en el DSM V, aunque en algunos casos, estos síntomas también se pueden encontrar en pacientes con TOC (Stein et al., 2019); sin embargo, para fines de esta investigación nos enfocaremos en la clasificación dada por la escala de Yale-Brown.

## 2.2 IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La IRM es una técnica imagenológica utilizada ampliamente en el campo de la salud para producir imágenes anatómicas de alta calidad. Este estudio utiliza los principios resonancia magnética nuclear y las propiedades magnéticas del hidrógeno en el cuerpo, generando una señal de RMN la cual posee información sobre la cantidad y la ubicación del hidrógeno presente en una estructura determinada generando así una imagen correspondiente al interior del cuerpo (Hornak, 1996).

### 2.2.1 FENÓMENO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

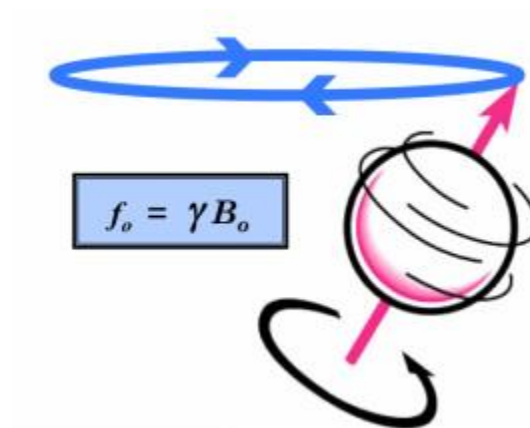
Toda la materia se encuentra formada por átomos, que a su vez se les considera clásicamente como la unidad constituyente más pequeña de la materia. Los átomos a su vez se encuentran compuestos por partículas subatómicas denominadas electrones (con carga negativa y orbitan alrededor del núcleo) y un núcleo formado por neutrones (partículas sin carga) y protones (partículas con carga positiva).

En física clásica, un objeto giratorio posee una propiedad conocida como momento angular que es definido como una forma de inercia que refleja el tamaño, la forma,



la masa y la velocidad de rotación del objeto. Las partículas atómicas y subatómicas poseen una propiedad correspondiente conocida como espín o momento angular de espín (Elster., 2021) y si la partícula posee una carga eléctrica, al rotar provocará un campo magnético denominado momento magnético ( $\mu$ ) poseyendo una dirección y sentido exactamente de la misma manera que una corriente eléctrica en un circuito cerrado (una espiral o una bobina) constituye un electroimán (Monielo & Udías, 2014). Como resultado de los momentos generados los núcleos girarán en torno al momento magnético.

El átomo de hidrógeno es el más frecuentemente utilizado debido a que los dos componentes principales del cuerpo humano (agua y grasa) contienen hidrógeno. El núcleo consta de un solo protón de carga positiva que gira alrededor de su eje (Rinck, 2016). Como se menciona previamente, cada elemento tiene su propia constante giromagnética ( $\gamma$ ), y para nuestros fines tomaremos la constante giromagnética del Hidrógeno (42.57MHz/T). La suma del campo magnético de cada hidrógeno es denominada como M, y este apunta hacia la dirección del campo magnético principal o  $B_0$  como se observa en la figura 1.



**Figura 1:** Elster, A. D. (2021). *Movimiento de precesión* [Figura]. Questions and answers in MRI. <https://mriquestions.com/why-precession.html>

Al movimiento resultante en el tiempo se le conoce como frecuencia de precesión o frecuencia de Larmor representada mediante la siguiente ecuación:

$$\omega = \gamma \times B_0$$

En donde:

$\omega$  = frecuencia angular de Larmor (MHz)

$\gamma$  = relación giromagnética (MHz/ T) que viene dada por la relación entre las propiedades mecánicas y magnéticas del núcleo y depende del tipo de núcleo, es decir, depende de cada átomo.

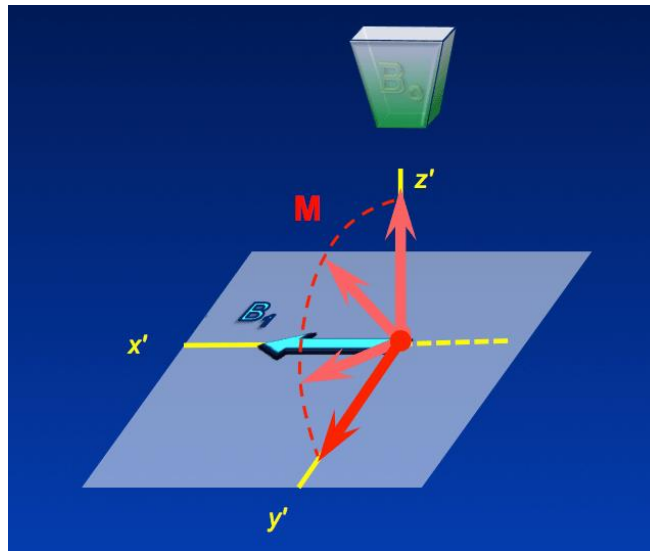
$B_0$  = es la fuerza del campo magnético en Teslas (T).

Para los protones (en este caso los de los hidrógenos) existen dos direcciones de precesión: uno para los núcleos en el estado de alta energía que girarán en dirección a un campo magnético mayor ( $B_0$ ) y otro en la dirección opuesta, para los núcleos en el estado de baja energía (Rinck, 2016), es decir tendrán una dirección paralela cuando es en el mismo sentido que un campo magnético principal, y antiparalela cuando es en contra de esta dirección. La diferencia de energía entre los dos niveles ( $\Delta E$ ) es proporcional a la fuerza del campo: a mayor campo magnético mayor diferencia en la distribución de los núcleos en los distintos niveles y por tanto también mayor diferencia de energía. Dado que la intensidad de la señal de RM es directamente proporcional a la diferencia de "población" de entre los dos estados de energía, la señal también se incrementará (Rinck, 2016), pues esta diferencia de señal será la que nos proporcione la información necesaria para posteriormente procesar una imagen.

Para poder obtener una señal derivada de la  $\Delta E$ , se requiere de ondas de radiofrecuencia (pulso de radiofrecuencias o pulso excitador) que coincidan con la frecuencia de precesión del hidrógeno y general el fenómeno de resonancia, logrando que los campos magnéticos del hidrógeno (M) se desvíen de dirección cambiando su orientación del campo magnético principal ( $B_0$  ubicado en dirección



del eje Z en un sistema de coordenadas rotacionales) y se dirijan hacia el plano X, Y en dirección hacia el pulso de radiofrecuencia ( $B_1$ ) como podemos ver ejemplificado en la figura 2.



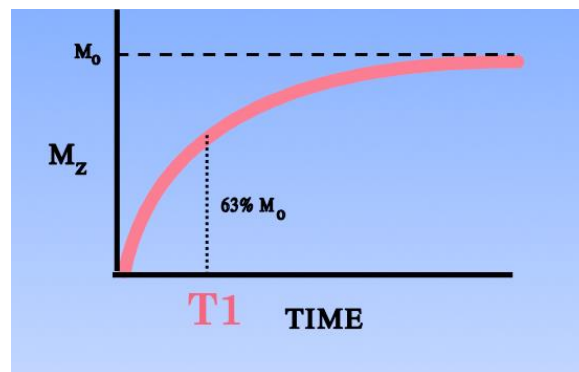
**Figura 2:** Elster, A. D. (2021). *Sistema de coordenadas rotacionales en un marco de rotación* [Figura]. Questions and answers in MRI.

<https://mriquestions.com/rotating-frame.html>.

Por lo tanto, después de un pulso de radiofrecuencia (RF) ya no existe un estado de equilibrio. Cuando el pulso de excitación se detiene los espines empiezan a regresar a su equilibrio y emiten una señal. A este proceso se le denomina decaimiento de inducción libre (*Free Induction Decay* o *FID*) del sistema. La diferencia de homogeneidades dentro de un cuerpo hará que el FID varía de acuerdo con la región sometida al campo de inducción generando señales más complejas (Rinck, 2016). La aplicación de una Transformada de Fourier permite analizar los componentes de frecuencia de la señal y determinar la intensidad de cada frecuencia separando cada uno de sus componentes y posteriormente decodificada para generar una imagen.

### 2.2.2 CONTRASTE EN T1

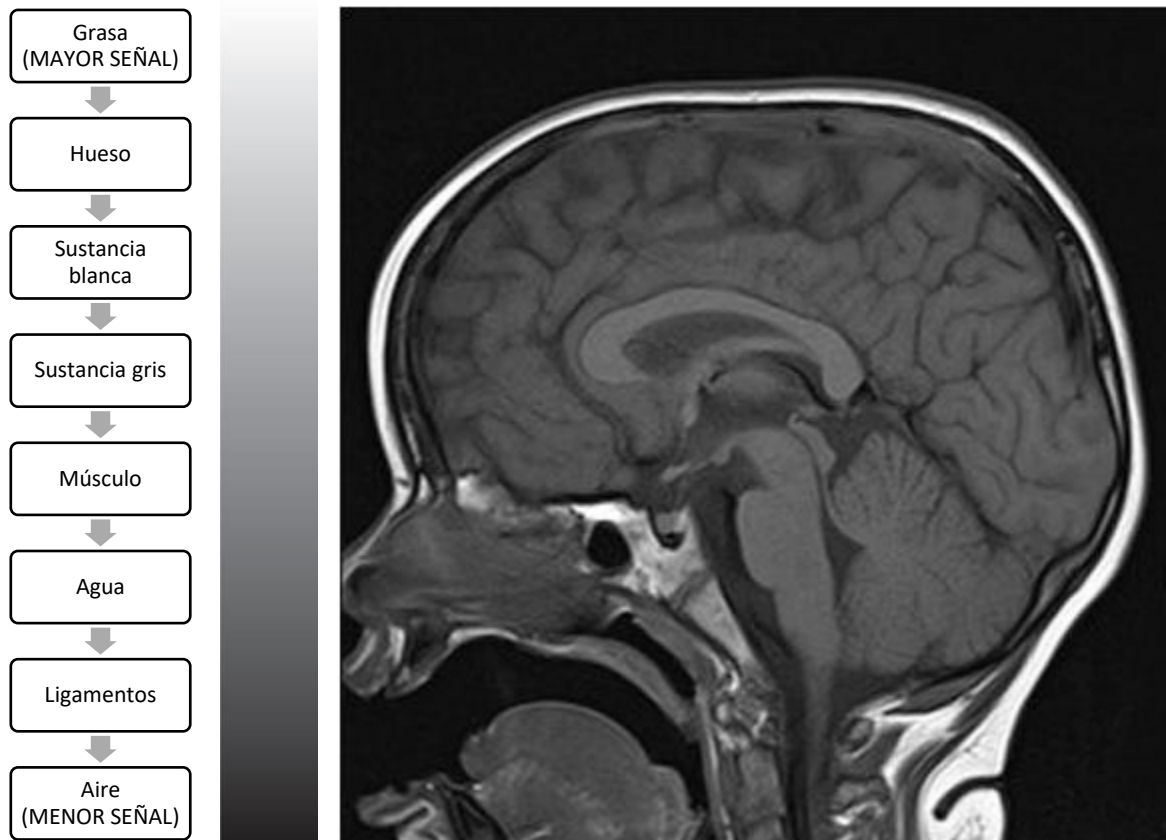
Para generar una imagen requerida para esta investigación se utiliza un tipo de relación T1. Cuando el pulso de radiofrecuencia lleva a M del eje de la Z al eje de las X, Y su valor decae de 1 a 0, y con el tiempo poco a poco regresa al eje de la Z recuperando su valor en 1. Al tiempo que tarda en recuperarse el 63% de la M original se le denomina T1. Cada tejido tiene su propio valor en T1, es decir cada tejido posee una tasa a la cual disipa la energía dada por el pulso de radiofrecuencia de manera distinta generando así diferentes tiempos en los cuales cada tejido recupera el 63% del valor de M tal como se observa en la figura 3.



**Figura 3:** Elster, A. D. (2021). *Representaciones gráficas de T1* [Figura].

Questions and answers in MRI. <https://mriquestions.com/bloch-equations.html>

Esta característica de los tejidos permite que cada uno de ellos ofrezca mayor o menor señal, por ejemplo; en las imágenes pesadas a T1 la grasa tiende a recuperar el valor de M de manera más rápida, por lo que ofrece mayor señal dando un color más blanco en la imagen, por lo contrario, el aire tiene mayor tiempo de recuperación y por lo tanto ofrece menos señal generando una imagen de color negro. En la figura 4 puede apreciarse la diferencia en tanto en intensidad de señal entre tejidos en una imagen de resonancia magnética ponderada a T1.



**Figura 4:** Ilaslan, H. (2019). *RM ponderada en T1* [Figura]. Manual MSD para el profesional. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/temas-especiales/principios-de-estudios-por-la-imagen-radiologicas/resonancia-magnetica>

### 2.3 CORTEZA CEREBRAL

La corteza cerebral es una estructura compleja compuesta por aproximadamente 10 000 millones de neuronas de diferentes tipos. Se encuentra ubicada entre la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Su espesor varía entre 1.7 y 4.5mm teniendo un grosor más grande en la cresta de una circunvolución y un menor espesor en el fondo de un surco (Ryan, 2007). Una de las características más destacadas del cerebro humano es el tamaño de la corteza cerebral y su repliegue, visible como protuberancias y surcos en su superficie externa (Fernández et al., 2016).



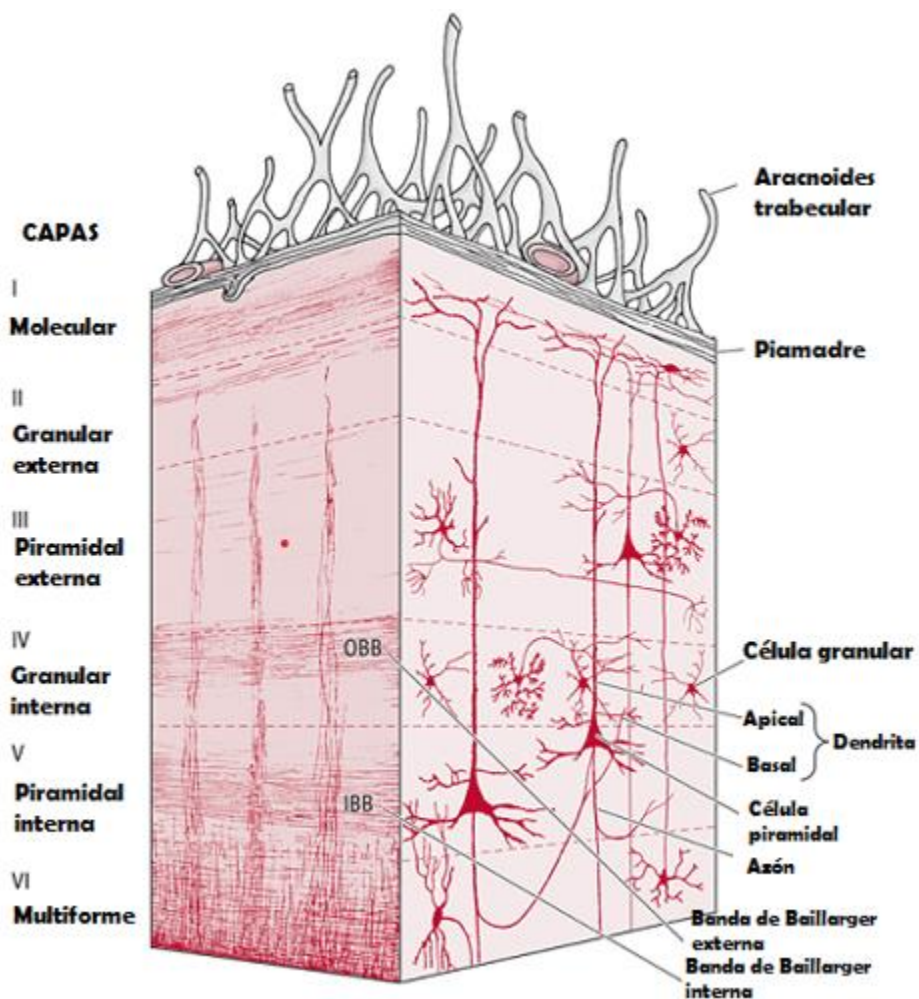
### 2.3.1 CAPAS DE LA CORTEZA CEREBRAL

Tradicionalmente se divide en 6 capas corticales: capa molecular (plexiforme), granular externa, piramidal externa, granular interna, ganglionar (piramidal interna) y multiforme (de células polimorfas) tal cual se aprecian en la figura 5. A continuación, se describe cada una de manera breve:

- Capa molecular (plexiforme): es la más superficial, consiste principalmente en una red densa de fibras nerviosas orientadas de manera paralela a la superficie cortical, que derivan de las dendritas apicales de las células piramidales y fusiformes. También hay fibras aferentes que se originan en el tálamo. Diseminadas entre esas fibras nerviosas hay algunas células horizontales de Ramón y Cajal (Ryan, 2007).
- Capa granular externa: Esta capa contiene células piramidales y células estrelladas en abundancia. Las dendritas de estas células terminan en la capa molecular y los axones entran en las capas más profundas, donde terminan o continúan hasta entrar en la sustancia blanca del hemisferio cerebral (Ryan, 2007).
- Capa piramidal externa: Esta capa está compuesta por células piramidales; el tamaño del cuerpo de estas células aumenta desde el límite superficial hasta los límites más profundos de la capa (Ryan, 2007).
- Capa granular interna: Se encuentra compuesta por células estrelladas distribuidas de manera compacta. Presenta una característica particular ya que cuenta con una banda de fibras de disposición horizontal conocidas en conjunto como la banda externa de Baillarger (Ryan, 2007).
- Capa ganglionar (capa piramidal interna): Contiene células piramidales muy grandes y de tamaño intermedio. Dispersas entre las células piramidales hay células estrelladas y células de Martinotti. Además, hay una gran cantidad de fibras dispuestas horizontalmente que forman la banda interna de Baillarger (Ryan, 2007).



- Capa multiforme (capa de células polimorfas): Aunque la mayoría de las células son fusiformes, muchas son células piramidales modificadas de cuerpo triangular u ovoide (Ryan, 2007).

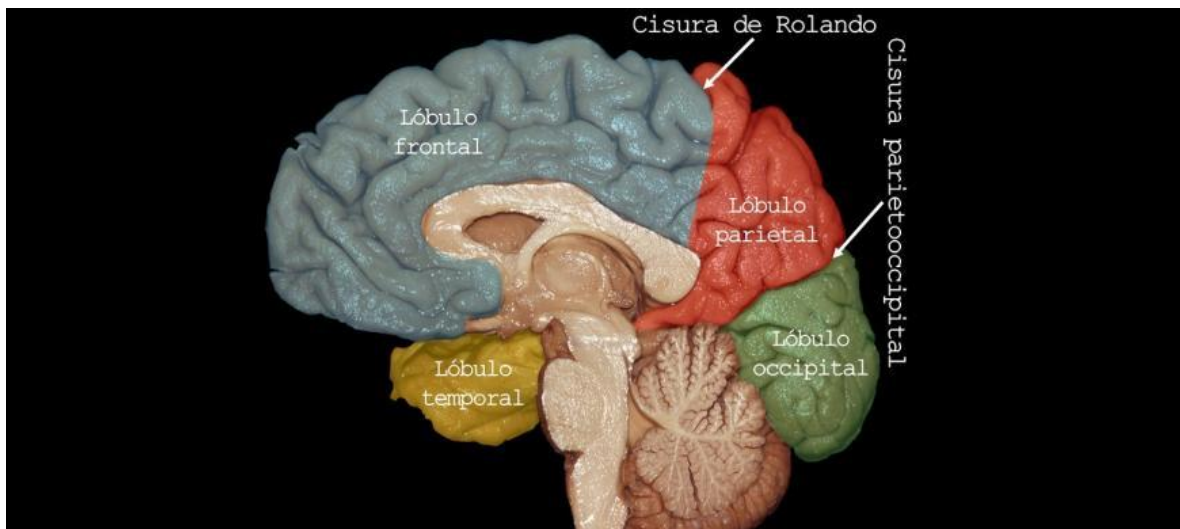


**Figura 5:** Gratacós, Marcel. (6 de abril de 2020). Corteza cerebral: capas, funciones, neuronas. Lifeder. Recuperado de <https://www.lifeder.com/corteza-cerebral/>.

Esta estratificación ha dado lugar a numerosas discrepancias, pero ha servido, y sirve, para estudiar la organización intrínseca de la corteza cerebral, catalogar variedades neuronales específicas de cada capa, sistematizar la distribución de fibras aferentes y conexiones intrínsecas (Valverde, 2002).

### 2.3.2 ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA CORTEZA CEREBRAL

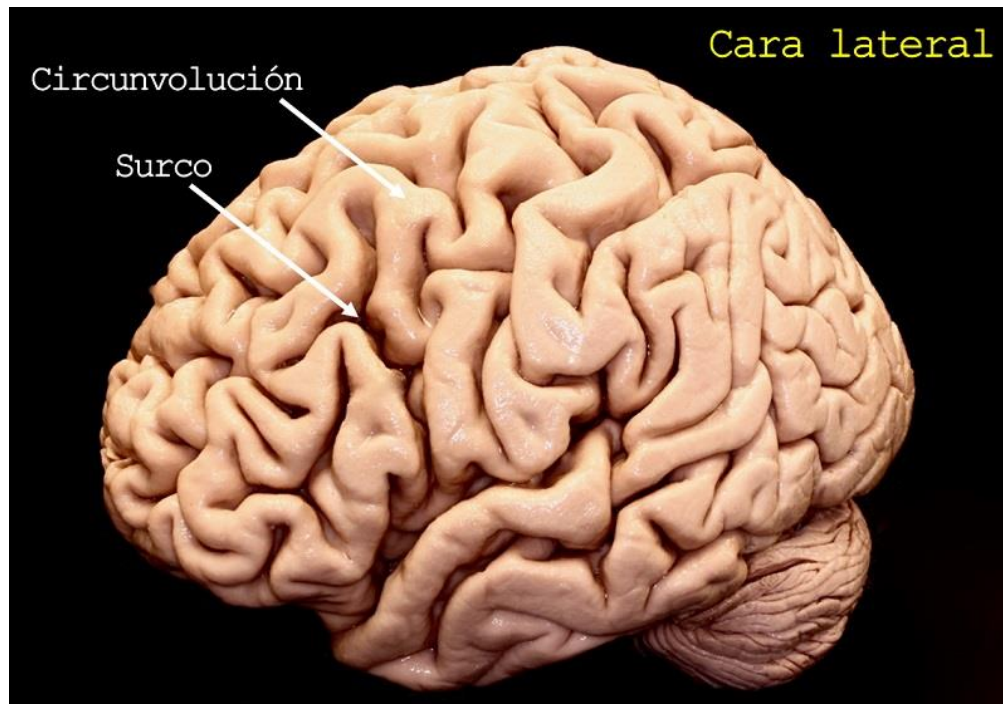
Anatómicamente la corteza cerebral se encuentra dividida en un hemisferio izquierdo y uno derecho presentando cada uno una cada lateral, una cara medial y ventral, característica importante a la hora de sistematizar el estudio de los giros y surcos. Tradicionalmente cada hemisferio se divide en cuatro partes, teniendo en total dos lóbulos frontales, dos lóbulos temporales, dos lóbulos parietales y dos lóbulos occipitales tal y como pueden ser observados en una vista sagital del hemisferio derecho en la figura 6.



**Figura 6:** Facundo, R. (2019). *Superficie cerebral medial* [Figura]. Asociación Educar para el Desarrollo Humano. <https://asociacioneducar.com/caramedial>

La corteza cerebral que cubre el exterior del cerebro es desproporcionadamente más grande que las estructuras cerebrales profundas al plegarse sobre sí misma, maximizando así el área que abarca en un menor volumen (Fernández et al., 2016).

Los hundimientos anatómicos provocados por el repliegue de la corteza se denominan surcos, y las prominencias resultantes son denominadas circunvoluciones (o giros) y están delimitados por los surcos (ver figura 7).



**Figura 7:** Facundo, R. (2019). *Surcos y circunvoluciones* [Figura]. Asociación Educar para el Desarrollo Humano.

<https://asociacioneducar.com/circunvoluciones-surcos>

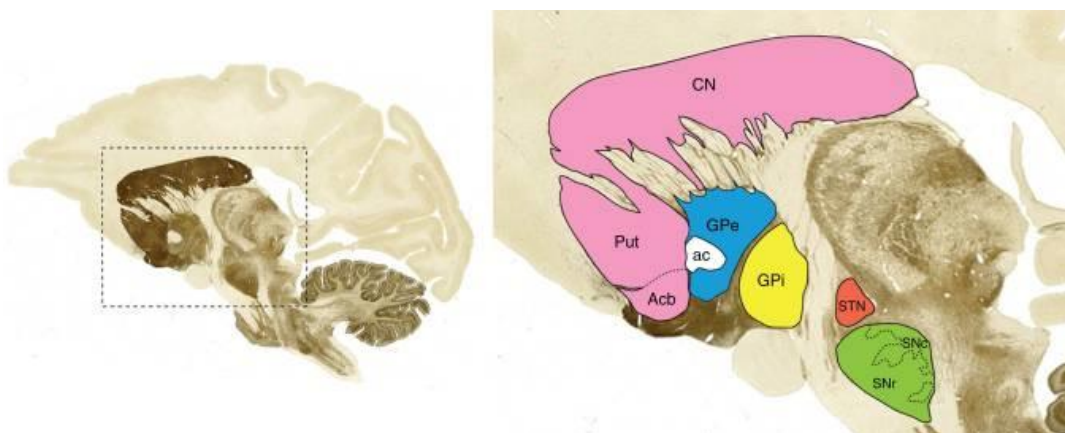
### 2.3.3 ALTERACIONES EN EL GROSOR CORTICAL

El término atrofia connota un estado de pérdida irreversible del tejido cerebral. Las asimetrías cerebrales están dadas por aumento o disminución del volumen de la totalidad o de parte de un hemisferio cerebral y esta variabilidad en el volumen cerebral puede ser por causas fisiológicas ( el área más frecuentemente afectada es la corteza retroinsular correspondiente al área del lenguaje posterior) o por causas no fisiológicas secundarias a procesos congénitos o adquiridos, que dan

lugar a desproporción de un hemisferio cerebral con respecto al otro como por ejemplo un infarto cerebral en etapa sub aguda (Santamaría et al., 2017). Dentro de las causas adquiridas más comúnmente citadas se encuentran alteraciones vasculares, enfermedades neurodegenerativas, traumatismos, enfermedades infecciosas y neoplasias, entre otras (Santamaría et al., 2017).

## 2.4 GANGLIOS BASALES Y EL CIRCUITO CORTICO ESTRIATO TALAMO CORTICAL

Los ganglios basales son estructuras compuestas de sustancia gris localizadas en regiones subcorticales entre la sustancia blanca (cuerpo estriado o caudado-putamen y globo pálido), responsables principalmente del control motor, así como de otras funciones como el aprendizaje motor, las funciones y comportamientos ejecutivos y las emociones (Lanciego et al., 2012) (ver figura 8). Cuando se hace referencia a los núcleos relacionados a los ganglios basales se describen estructuras ubicadas en el diencefalo (núcleo subtalámico), mesencéfalo (sustancia negra) y protuberancia (núcleo pedunculopontino) (Lanciego et al., 2012).

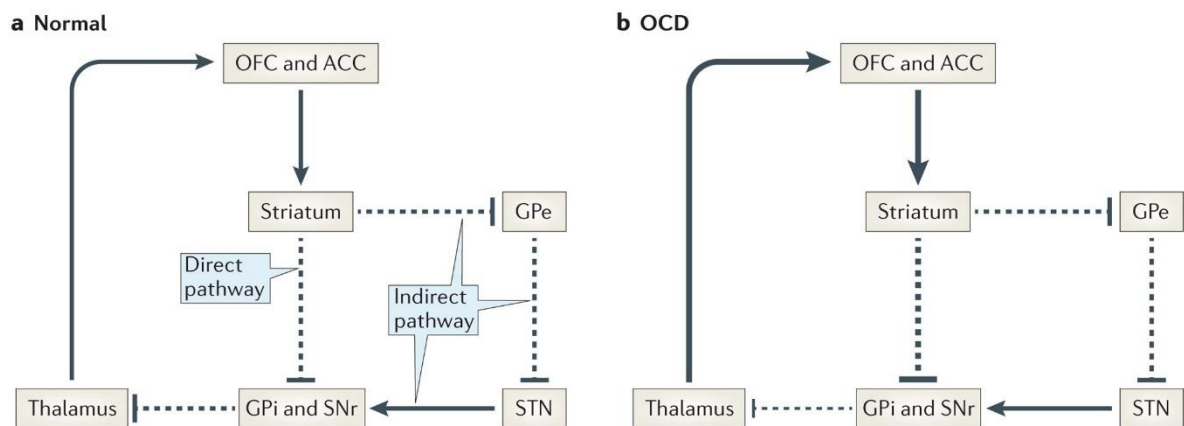


**Figura 8:** Lanciego, J. (2012). *Núcleos de los ganglios basales en mono* [Figura]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543080/>.



Los ganglios basales se pueden clasificar funcionalmente como núcleos de entrada, salida e intermedios. Los núcleos de entrada (cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el bulbo olfatorio) reciben aferencias de la corteza cerebral, el tálamo y sustancia negra. Los núcleos de salida (globo pálido interno y la sustancia negra pars reticulata) envían información hacia el tálamo para ejercer control sobre él. Por último, los núcleos intermedios (globo pálido externo, el núcleo subtalámico y la sustancia negra pars compacta) son todos los núcleos restantes entre las vías de entrada y salida (Lanciego et al., 2012; Saxena & Rauch, 2000).

El circuito cortico-estriato-tálamo-cortical se encuentra constituido por una vía directa y una vía indirecta. Normalmente la vía directa (excitadora) es regulada por la vía indirecta (inhibidora) (Figura 9). La vía directa se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el globo pálido interno y a la sustancia nigra pars reticulata (GPi / SNr) (la principal vía de salida de los ganglios basales), que se proyectan hacia el tálamo y tiene proyecciones excitatorias recíprocas hacia y desde el sitio cortical de origen (Saxena & Rauch, 2000).



Nature Reviews | Neuroscience

**Figura 9:** Pauls, D. L. (2014). *El circuito cortico-estriado-tálamo-cortical* [Figura]. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. <https://www.nature.com/articles/nrn3746>

Pauls & A (2014) esquematizan en la figura 9 el funcionamiento Las condiciones normales y patológicas del circuito cortico-estriato-tálamo-cortical:

“Las flechas continuas representan las vías glutamatérgicas (excitadoras) y las líneas discontinuas representan las vías GABAérgicas (inhibidoras). a| En el circuito cortico-estriato-tálamo-cortical que funciona normalmente, las señales glutamatérgicas de la corteza frontal (específicamente, la corteza orbitofrontal (OFC) y la corteza cingulada anterior (ACC)) provocan excitación en el cuerpo estriado. A través de la llamada vía directa, la activación del estriado aumenta las señales inhibitoras de GABA al globo pálido interno (GPi) y la sustancia negra (SNr). Esto disminuye la salida inhibitoria de GABA desde GPi y SNr hacia el tálamo, lo que da como resultado una salida glutamatérgica excitadora desde el tálamo a la corteza frontal. Esta vía directa es un circuito de retroalimentación positiva. En un asa externa indirecta, el cuerpo estriado inhibe el globo pálido externo (GPe), lo que disminuye su inhibición del núcleo subtalámico (STN). El STN queda libre para excitar el GPi y el SNr y, por tanto, inhibir el tálamo. b | En pacientes con TOC, un desequilibrio entre las vías directa e indirecta da como resultado un tono excesivo en la primera sobre la segunda.”

La hiperactivación de la vía directa sobre la corteza orbitofrontal tiene como resultado la aparición de algunos de los síntomas relacionados al TOC, tales como: preocupaciones exageradas sobre el peligro, la higiene o el daño. Esta sintomatología puede tener como consecuencia una atención persistente a la amenaza percibida y, en consecuencia provocar acciones destinadas a neutralizar la amenaza percibida (Pauls & A, 2014).



### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

El TOC es una enfermedad gravemente debilitante con repercusiones en la vida personal, social y profesional de los pacientes y sus familiares, incluso después de tratamientos administrados clínicamente (M.Morgiève et al., 2017). La Organización Mundial de la Salud lo ubica en el puesto 11 en tanto a la carga atribuible a la enfermedad que genera, en la categoría de enfermedades no fatales (Nicolini et al., 2017). Se estima que el TOC tiene una prevalencia mundial del 2-3% (Benzina et al., 2016; Bozorgmehr et al., 2017; Fenske & Petersen., 2015; Richter & Ramos, 2018; Robbins et al., 2019), y de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, en Latinoamérica la tasa de prevalencia alcanza un 5.9% (Pan American Health Organization, 2017), y con respecto a México; cifras oficiales dadas por la Secretaría de Salud, la incidencia va del 1.5 al 5% de la población general (Secretaría de Salud, 2016).

Existen múltiples estudios a nivel mundial que han encontrado alteraciones en la cantidad de sustancia gris en diferentes estructuras corticales y subcorticales en pacientes con TOC, tales como menor grosor en la corteza orbitofrontal (Peng et al., 2015; Shi et al., 2007), en la corteza parietal (E.N.I.G.M.A., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, & Zhu., 2019), y en el cíngulo posterior (Fouche et al., 2017; Zhou et al., 2018), así como un menor volumen hipocámpal (Boedhoe et al., 2017; L. Zhang, Hu, Lu, et al., 2019), un mayor volumen del putamen (Kubota et al., 2016), un menor volumen del lóbulo posterior del cerebelo (Narayanaswamy et al., 2016a). Así mismo, se ha encontrado una mayor densidad del putamen (Kubota et al., 2016; Picó-Pérez et al., 2020a; Piras et al., 2015a; Rotge et al., 2010), y del tálamo (Picó-Pérez et al., 2020a), entre otros. Sin embargo, en México existen muy pocos precedentes tanto del estudio del grosor cortical, como del volumen y densidad de la sustancia gris en pacientes con TOC.





Además, cuando se lleva a comparación entre resultados de las diferentes investigaciones realizadas a nivel internacional se encuentra discrepancia entre los hallazgos; esto último quizá se deba a la falta de homogenización en la metodología empleada (resonadores de diferente capacidad, diferentes softwares para el procesamiento de imágenes, diversos criterios de inclusión y exclusión, etc.). Tomando en cuenta las aseveraciones previamente citadas, el presente estudio busca mejorar la obtención de datos y procesamiento de estos mediante el uso de un resonador de tres teslas, así como el uso de softwares más actuales para de esta manera garantizar una mejor calidad de resultados. Además, la muestra utilizada para la realización de este estudio de acuerdo con sus criterios de inclusión y exclusión favorecen que los resultados obtenidos sean más confiables y de mayor utilidad para ser utilizado como referencia en investigaciones futuras.

En resumen, el presente estudio tuvo como objetivo la medición y el análisis del grosor cortical, del volumen y de la densidad de la sustancia gris en pacientes TOC con dimensión de lavado y revisión y un grupo control para de esta manera ampliar las herramientas diagnósticas en el manejo del TOC, además sentó un precedente para investigaciones futuras en población mexicana.

### 3.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe una correlación entre el grado de severidad de los síntomas y el volumen de la sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo?
2. ¿Existe una correlación entre el grado de severidad de los síntomas y la densidad de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo?
3. ¿Existe una correlación entre el grado de severidad de los síntomas y el grosor cortical en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo?
4. ¿Se puede diferenciar mediante la comparación de volumen de sustancia gris a pacientes con TOC con dimensión de lavado de los pacientes con dimensión de revisión respecto a sujetos controles?
5. ¿Se puede diferenciar mediante la comparación de la densidad de sustancia gris a pacientes con TOC con dimensión de lavado de los pacientes con dimensión de revisión respecto a sujetos controles?
6. ¿Se puede diferenciar mediante la comparación del grosor cortical a pacientes con TOC con dimensión de lavado de los pacientes con dimensión de revisión respecto a sujetos controles?

### 3.3 OBJETIVO GENERAL

Identificar diferencias en el grosor cortical, en el volumen y densidad de la sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo en comparación con sujetos control y analizar su relación con la gravedad de los síntomas.

### 3.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar el grado de severidad de los síntomas con el volumen de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y analizar si existe relación entre ambas variables.



2. Correlacionar el grado de severidad de los síntomas con el grosor cortical en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y analizar si existe una relación entre ambas variables.
3. Correlacionar el grado de severidad de los síntomas con la densidad de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y analizar si existe una relación entre ambas variables.
4. Comparar el volumen de sustancia gris de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado y revisión con respecto a un grupo control.
5. Comparar el grosor cortical de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado y revisión con respecto a un grupo control.
6. Comparar la densidad de sustancia gris de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado y revisión con respecto a un grupo control.

### 3.5 HIPÓTESIS

1. Existe una relación inversamente proporcional entre el grado de severidad de los síntomas y el volumen de sustancia gris en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.
2. Existe una relación inversamente proporcional entre el grado de severidad de los síntomas y el grosor cortical en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo
3. Existe una relación inversamente proporcional entre el grado de severidad de los síntomas y la densidad de sustancia gris en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.
4. Existe una diferencia significativa del volumen de sustancia gris entre pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado, con dimensión de revisión y sujetos controles.
5. Existe una diferencia significativa del grosor cortical entre pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado, con dimensión de revisión y sujetos controles.
6. Existe una diferencia significativa de la densidad de sustancia gris entre pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con dimensión de lavado, con dimensión de revisión y sujetos controles.



## **IV. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL**

Para este trabajo se realizó un estudio comparativo entre pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (lavadores y revisores) y un grupo control, ambos grupos extraídos de una base de datos utilizada para la realización del estudio “Conectividad funcional cerebral mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo, en sujetos sanos y en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo”, llevado a cabo por el maestro en terapia cognitivo conductual Mario Barbosa Luna. Posteriormente estas imágenes fueron trabajadas y procesadas para llevar a cabo la medición del grosor cortical, del volumen y de la densidad de sustancia gris de cada uno de los pacientes y controles para posteriormente llevar a cabo el análisis estadístico de datos. Tanto la reconstrucción cortical y la segmentación volumétrica se realizaron con el paquete de análisis de imágenes Freesurfer utilizando la versión Linux-centos6\_x86-stable-pub-v6.0.0-2beb96c, el cual está documentado y disponible gratuitamente para su descarga en línea (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (FreeSurfer, 2016). Para el análisis de los datos volumétricos, se realizaron pruebas estadísticas basadas en comparación de medias y correlaciones parciales mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.0 (IBM Corp, 2019). Para la realización de la VBM se utilizó FSL (FSL versión 6.04:ddd0a010), el cual es una biblioteca completa de herramientas de análisis para datos de imágenes cerebrales FMRI, MRI y DTI (F.S.L., 2016).

### **4.1 MUESTRA**

Los pacientes participantes fueron referidos del Centro Estatal de Salud Mental de Querétaro (CESAM), de donde fueron canalizados por el médico psiquiatra encargado de realizar la valoración clínica y determinar si presentan el diagnóstico de TOC. Una vez establecido el diagnóstico fue invitado a participar en el estudio y, aquellos que estuvieron interesados, fueron posteriormente valorados por el



psicólogo Mario Barbosa Luna quien aplicó escalas clinimétricas específicas para el TOC (Y-BOCS) y para ansiedad y depresión (Hamilton) y de las pruebas neuropsicológicas (WAIS-IV, NEUROPSI y BANFE) para evaluar la sintomatología, el coeficiente intelectual y las funciones cognitivas de los pacientes TOC. Posteriormente, los sujetos fueron referidos a la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, en donde se les realizó un estudio de resonancia magnética con un resonador de 3 teslas General Electric perteneciente a la URM, el cual consiste en acomodar al paciente en posición decúbito dorsal dentro del escáner de resonancia magnética, colocar tapones en ambos oídos e inmovilizar su cabeza con cojines para evitar posibles artefactos de movimiento en las imágenes. Para la adquisición de imágenes se utilizó un localizador para las imágenes estructurales en 3D potenciadas a T1, las cuales ofrecen información anatómica tridimensional de alta resolución.

En total se cuenta con una muestra de 46 sujetos compuesta por 23 pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (10 lavadores y 13 revisores) y 23 controles.

#### 4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

##### CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

1. Sujetos diagnosticados con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) de acuerdo con los criterios del DSM-5.
2. Presentar predominio de pensamientos prohibidos/revisión o síntomas obsesivo-compulsivos de contaminación/lavado.
3. Sujetos de cualquier sexo, con edades comprendidas entre los 18 y 50 años.
4. Escolaridad mínima de primaria.
5. Coeficiente intelectual promedio (90 a 110 puntos de acuerdo con escala de inteligencia).
6. Libres de tratamiento farmacológico por lo menos un mes previo al estudio de imagen.
7. Aceptación de la carta de consentimiento informado.

##### CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE SUJETOS CONTROLES

1. Edad, sexo y escolaridad pareado con la muestra de pacientes.
2. Escolaridad mínima de primaria.
3. Coeficiente intelectual promedio (90 a 110 puntos de acuerdo con escala de inteligencia).
4. Aceptación de la carta de consentimiento informado.

##### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

1. Presencia de comorbilidad con algún otro trastorno psiquiátrico.
2. Presencia de algún trastorno neurológico.
3. Antecedentes de dependencia al consumo de sustancias.
4. Que contengan prótesis metálicas o algún impedimento para el estudio de RM.

##### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE SUJETOS CONTROLES

1. Presencia de algún trastorno psiquiátrico.
2. Presencia de algún trastorno neurológico.
3. Antecedentes de dependencia al consumo de sustancias.

4. Que contengan prótesis metálicas o algún impedimento para el estudio de RM.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE PACIENTES Y CONTROLES

1. Alteraciones anatómicas cerebrales identificadas en las imágenes de resonancia magnética.
2. Decisión propia de retirarse del estudio

#### 4.2 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Las imágenes fueron adquiridas por medio de un resonador magnético de 3.0 Teslas, con una bobina de cráneo de 32 canales, modelo Discovery MR750, 3.0 T, marca General Electric. Este instrumento permite adquirir imágenes de resonancia magnética estructural tridimensional (3D) potenciadas a T1, las cuales ofrecen imágenes anatómicas de alta resolución, donde se pueden identificar anomalías encefálicas relevantes, las cuáles (después de su procesamiento) brindan información sobre las diferencias en grosor cortical, de volumen o en la densidad de las regiones de interés a estudiar.

#### 4.3 PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

Una vez adquiridas las imágenes por resonancia magnética se llevó a cabo una conversión del formato DICOM a NIfTI a través del programa DCM2NII (4AUGUST2014-Debian- 64 bit BSD), posteriormente mediante el programa MATLAB versión R2017a (9.2.0.538062) se aplicó el MRI *denoising* el cual es un paquete de eliminación de ruido de resonancia magnética con 5 filtros de eliminación de ruido y una estimación automática de ruido, utilizando el filtro AONLM (*Adaptive Optimized Nonlocal Means*) el cual ha sido diseñado para el ruido que varía espacialmente y que normalmente se presenta en las imágenes en paralelo (Manjón et al., 2010).





Para poder llevar a cabo la medición del grosor cortical y la comparación estadística se trabajó con el programa FreeSurfer (versión Linux-centos6\_x86-stable-pub-v6.0.0-2beb96c), el cual es un paquete de software que posee un conjunto de herramientas de software para el estudio de la anatomía cortical y subcortical y funciona para el análisis y visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional de estudios transversales o longitudinales (FreeSurfer, 2017, 2020). Una vez obtenidos los datos, mediante el uso de Point Set se realizó el reconocimiento de sustancia blanca que no hubiera sido reconocida por el software. Posteriormente mediante la herramienta *Recon Edit*, se procedió a la corrección manual de imágenes en donde la sustancia blanca y sustancia gris no hubieran sido adecuadamente segmentadas, delimitando a mano las estructuras.

Para la realización de la volumetría se utilizaron los archivos estadísticos que son el resultado de la segmentación subcortical y la parcelación cortical, los cuales contienen los volúmenes en  $\text{mm}^3$  de las estructuras cerebrales medidas durante el flujo de procesamiento normal de FreeSurfer (FreeSurfer, 2011). Los volúmenes obtenidos mediante este procedimiento corresponden a las siguientes estructuras de cada uno de los hemisferios cerebrales (izquierdo y derecho): corteza cerebelar, corteza cerebral, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo accumbens, diencéfalo ventral, amígdala e hipocampo. Además, también se obtuvo el volumen total de la corteza cerebral, el volumen total de sustancia gris, el volumen total de la sustancia gris subcortical y el volumen total intracraneal estimado. El análisis de estas estructuras se centró en aquellas pertenecientes al circuito cortico-estriato-talamocortical, sin embargo, se procedió al análisis de todos los volúmenes obtenidos.

Para la medición de la densidad de sustancia gris en las estructuras subcorticales los datos estructurales se analizaron con FSL-VBM (Douaud et al., 2007 <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), un protocolo VBM (Good et al., 2001) llevado a cabo con herramientas FSL (Smith et al., 2004). Primero, las imágenes



estructurales fueron extraídas del cerebro y segmentadas por la materia gris antes de ser registradas en el espacio estándar MNI 152 utilizando un registro no lineal (Andersson & Smith, 2007). Las imágenes resultantes se promediaron y se voltearon a lo largo del eje x para crear una plantilla de materia gris simétrica de izquierda a derecha específica del estudio. En segundo lugar, todas las imágenes nativas de materia gris se registraron de forma no lineal en esta plantilla específica del estudio y se "modularon" para corregir la expansión (o contracción) local debido al componente no lineal de la transformación espacial. Las imágenes de materia gris moduladas se suavizaron luego con un núcleo gaussiano isotrópico con una sigma de 3.5mm. Finalmente, se aplicó una matriz de diseño creada a partir de un modelo lineal general por voxel mediante pruebas no paramétricas basadas en permutación. La matriz de diseño que se realizó corresponde a un modelo de diferencia de dos grupos ajustada por covariables. Este modelo se elabora con el fin de realizar contrastes entre pacientes y controles sin el efecto no deseado de las variables edad y género. Se crearon dos modelos, el primero para realizar un contraste entre pacientes y controles, y un segundo para realizar un contraste entre pacientes con dimensión de lavado y pacientes con dimensión de revisión. Así mismo se llevó a cabo una correlación entre el volumen y el índice de severidad entre grupos. Los resultados finales se mostraron corregidos mediante "*Family-Wise Error*" (FWE).

#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE IMÁGENES

Para llevar a cabo el análisis del grosor cortical realizado mediante FreeSurfer, se utilizó Qdec (*Query, Design, Estimate, Contrast*), la cual es una herramienta integrada dentro del programa y su objetivo es realizar promedios e inferencias entre sujetos / grupos sobre los datos de morfometría (superficie cortical y volumen) producidos por el flujo de procesamiento FreeSurfer (FreeSurfer, 2017). Se utilizó el método de simulación de Monte Carlo al 0.05 para llevar a cabo una corrección por comparaciones múltiples.



Para el análisis de los datos volumétricos, se realizaron pruebas estadísticas basadas en comparación de medias y correlaciones parciales mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.0 (IBM Corp, 2019). Se agregaron a la base de datos 46 sujetos de los cuales 23 eran pacientes (10 lavadores y 13 revisores) y 23 sujetos control.

Los volúmenes obtenidos mediante este procedimiento corresponden a las siguientes estructuras de cada uno de los hemisferios cerebrales (izquierdo y derecho): corteza cerebelar, corteza cerebral, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo accumbens, amígdala e hipocampo. Además, también se obtuvo el volumen total de la corteza cerebral, el volumen total de sustancia gris, el volumen total de la sustancia gris subcortical y el volumen total intracraneal estimado. El análisis de estas estructuras se centró en aquellas pertenecientes al circuito cortico-estriato-talamocortical, sin embargo, se procederá al análisis de todos los volúmenes obtenidos.

Como primer paso se analizaron los datos de las variables ingresadas aplicando la prueba de hipótesis para la normalidad de Shapiro-Wilks dado que nuestros datos tienen variables continuas, datos no repetidos y es una muestra menor a 50 sujetos. Para cumplir el supuesto para la homogeneidad de varianzas se prosiguió a utilizar el estadístico de Levene. Posteriormente habiendo cumplido todos los criterios, se realizó una prueba t para muestras independientes para hacer la comparación de medias entre los pacientes “revisores” contra los “lavadores”. Para aquellas estructuras que no cumplieran con los criterios para la realización de una prueba t, se prosiguió a realizar una prueba U de Mann-Whitney (para pruebas no paramétricas). Para llevar a cabo la comparación entre medias entre dimensiones y grupo control se prosiguió a la realización de la realización de un ANOVA (siempre y cuando se cumplieran los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas) de una vía ya que contamos con una variable independiente con 3 agrupaciones



(“lavadores”, “revisores” y controles) y una variable dependiente por estructura (volúmenes de sustancia gris). El objetivo de usar esta prueba estadística es saber si existe una diferencia significativa entre las medias de las áreas de sustancia gris de interés de cada dimensión (lavadores y revisores). Para aquellas estructuras que no cumplieran con los supuestos estadísticos necesarios para realizar el ANOVA (mencionados previamente), se realizó un ANOVA de Kruskal Wallis para pruebas no paramétricas. Posteriormente mediante un modelo lineal general se llevó a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA), tomando como covariables la edad, el género y el volumen total intracraneal estimado. Para ello se deben cumplir con los supuestos de normalidad, independencia entre covariables y variables independientes y homogeneidad de la pendiente de regresión. A aquellos que no cumplan dichos supuestos, se les aplicará una simulación de muestreo. Esto con el fin de omitir en nuestros resultados el efecto de las covariables sobre nuestras variables de interés. Con el fin de disminuir la tasa de error tipo I, los valores  $p$  con significancia estadística resultantes de las pruebas de comparaciones múltiples fueron corregidos por el método de Benjamini Hochberg conocido como “*False Discovery Rate*” (FDR).

Para saber si existe una correlación entre el grado de severidad de los síntomas con los volúmenes de sustancia gris estudiados se utilizó una prueba de correlación de Pearson (puesto que nuestras variables son aleatorias cuantitativas, con distribución normal), con el objetivo de identificar una relación lineal entre el índice de severidad y la variable volumen en las diferentes estructuras en estudio. Para aquellas estructuras que no cumplieron con los supuestos de normalidad se realizó una correlación de Spearman para pruebas no paramétricas. Para terminar, se llevó a cabo una correlación parcial entre severidad y volumen entre los 23 pacientes, tomando como covariables la edad, el género y el volumen total intracraneal estimado, esto con el fin de obtener una correlación omitiendo el efecto de las covariables previamente mencionadas sobre nuestras variables de interés.



#### 4.5 RECURSOS MATERIALES

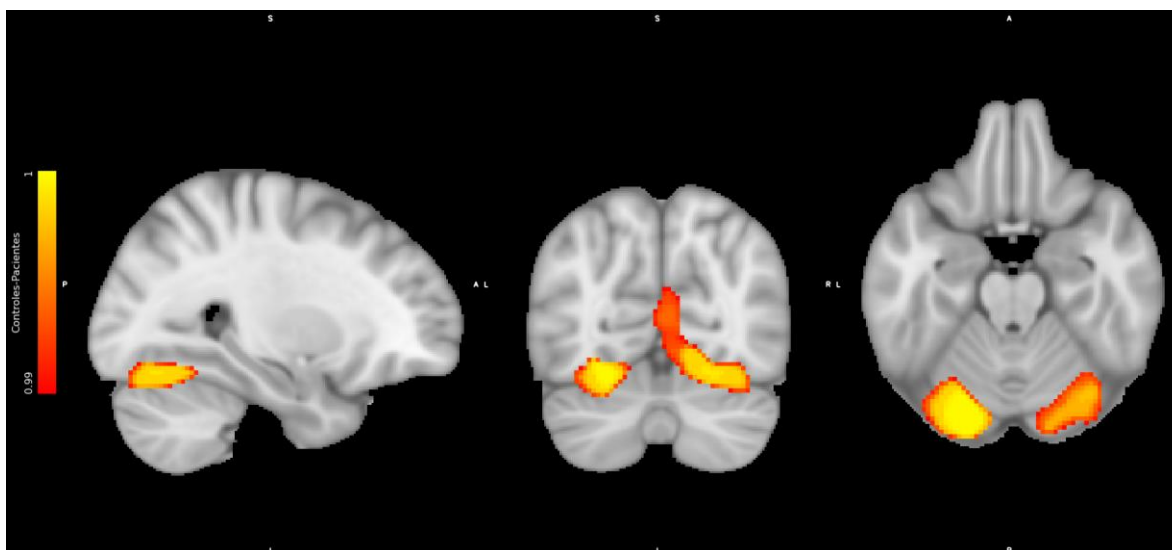
1. Un resonador magnético, de 3.0 Teslas, con una bobina de cráneo de 32 canales, modelo Discovery MR750, 3.0 T, marca General Electric.
2. Una estación de trabajo hp ProLiant DL380p Gen8, con memoria RAM de 31.4GiB, procesador Intel Xeon CPU E5-2650 @2.60GHz X 16 de 64-bit, disco duro de 556.6GB, con sistema operativo Ubuntu versión 14.04 LTS.
3. Laptop Lenovo N78EKHM6, con memoria RAM de 8GB, procesador Intel(R) Core (TM) i5-8265U CPU @ 1.60GHz 1.80 GHz, disco duro de 931GB, con sistema operativo Windows 10 *Home Single Language* de 64 bits, procesador basado en x64.

## V. RESULTADOS

### 5.1 MEDICIÓN DE LA DENSIDAD

A continuación, se muestran los resultados de la comparación entre pacientes con TOC y sujetos controles de la densidad por VBM, ajustado por edad y género.

#### 5.1.1 DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: CONTROLES VS PACIENTES TOC AJUSTADO POR EDAD Y GÉNERO



Áreas con menor densidad de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo

Controles (N=23) > Pacientes TOC (N23)	Clusters (x, y, z)	Vóxeles	p-valor*
Cruz 1, II, y lóbulo VI Izquierdos	+55 +22 +23	2897	0.000
Giro occipital fusiforme izquierdo			
Corteza occipital lateral inferior	+32 +27 +28	2414	0.001
Giro occipital fusiforme derecho			
VI derecho			

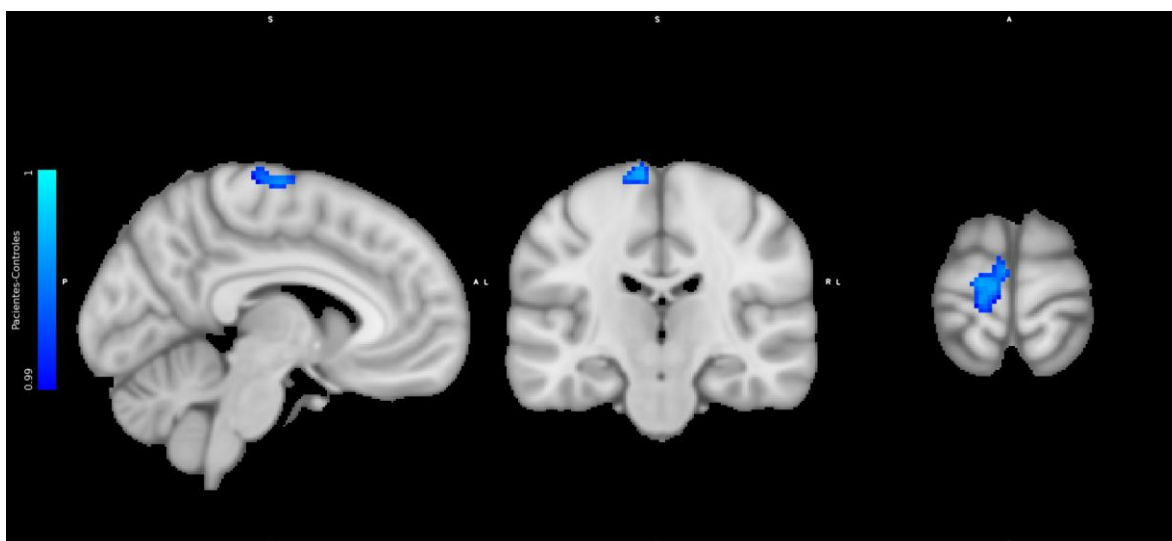
\*cluster threshold  $p < 0.05$  FWE corregido. Nota: Los clusters (x, y, z) son coordenadas MNI.

**Figura 10:** Mapa estadístico de comparación entre sujetos control y pacientes TOC en cortes sagital, coronal y axial.

En la figura 10 podemos observar la diferencia derivadas del contraste entre controles y pacientes, donde encontramos múltiples estructuras con menor

densidad de sustancia gris. Las áreas observadas en color amarillo-rojo corresponden a aquellas en donde se encontró una menor densidad de la sustancia gris en pacientes en comparación con controles. En la cara ventral del lóbulo occipital de manera bilateral a nivel del giro fusiforme bilateral y corteza occipital lateral inferior se observa una diferencia importante de densidades entre ambos grupos. También puede observarse de manera importante una diferencia en el lóbulo posterior del cerebelo a nivel de cruz I, II y lóbulo VI de predominio derecho.

### 5.1.2 DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: PACIENTES TOC VS CONTROLES AJUSTADO POR EDAD Y GÉNERO



Áreas con mayor densidad de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo

Pacientes TOC (N=23) > Controles (N23)	Clusters (x, y, z)	Vóxeles	p-valor*
Giro precentral izquierdo	+50 +53 +73	197	0.003

\*cluster threshold  $p < 0.05$  FWE corregido. Nota: Los clusters (x, y, z) son coordenadas MNI.

**Figura 11:** Mapa estadístico de comparación entre pacientes TOC y grupo control en cortes sagital, coronal y axial.

En la figura 11 se observa en color azul a las áreas en donde se encontró una mayor densidad de la sustancia gris en pacientes en comparación con controles. Se puede ver una región delimitada a la cara medial del giro precentral izquierdo.

### 5.1.3 DENSIDAD POR MORFOMETRÍA BASADA EN VOXELES: LAVADORES VS REVISORES AJUSTADO A EDAD Y GÉNERO

Se realizó una comparación entre la diferencia de sustancia gris de los pacientes con dimensión de lavado y revisión, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 5.1.4 CORRELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD EN SUSTANCIA GRIS Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN EN LOS PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Se realizó una correlación entre la diferencia de sustancia gris y el índice de severidad de los síntomas de los pacientes en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas.

## 5.2 MEDICIÓN DE GROSOR CORTICAL

A continuación, se muestran los resultados derivados de la medición de grosor cortical realizada entre pacientes con TOC y controles, realizando diferentes contrastes ajustados a edad y género.

### 5.2.1 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE CONTROLES VS PACIENTES

Se realizó una comparación entre el grosor cortical del grupo control y pacientes TOC, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 5.2.2 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE LAVADORES VS REVISORES

Se realizó una comparación entre el grosor cortical de los pacientes con dimensión de lavado y revisión, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.



### 5.2.3 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL DE PACIENTES Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN

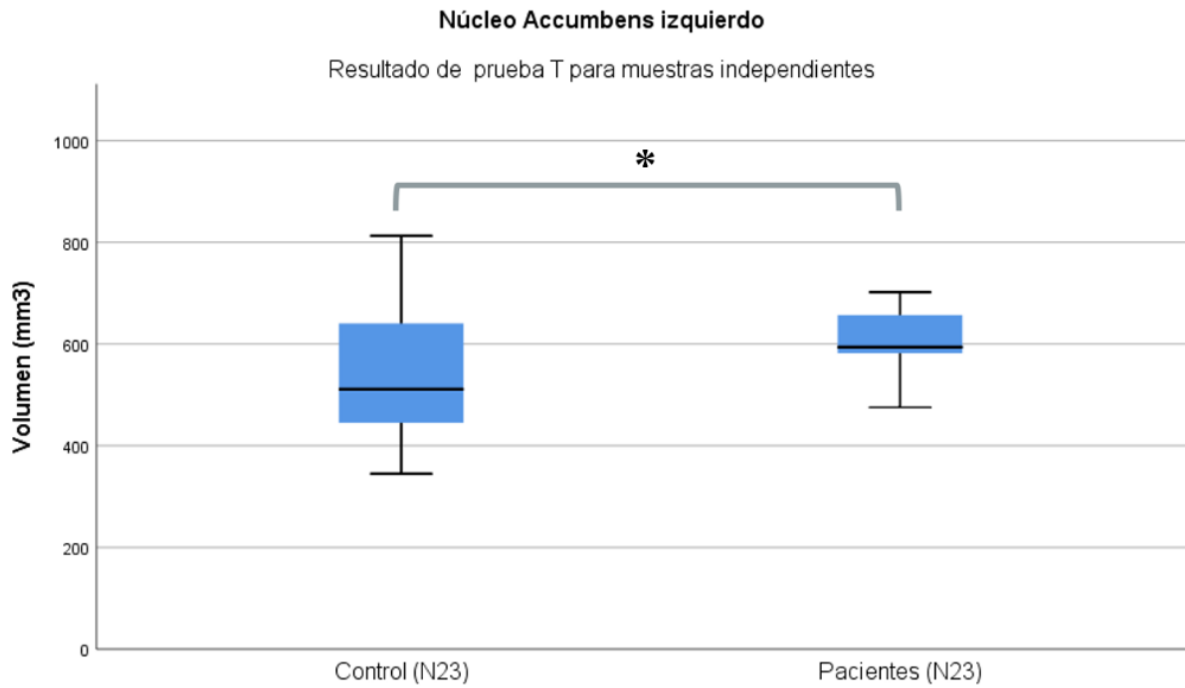
Se realizó una correlación entre el grosor cortical de pacientes en relación con el índice de severidad de los pacientes, sin embargo, no se encontraron efectos significativos.

## 5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN

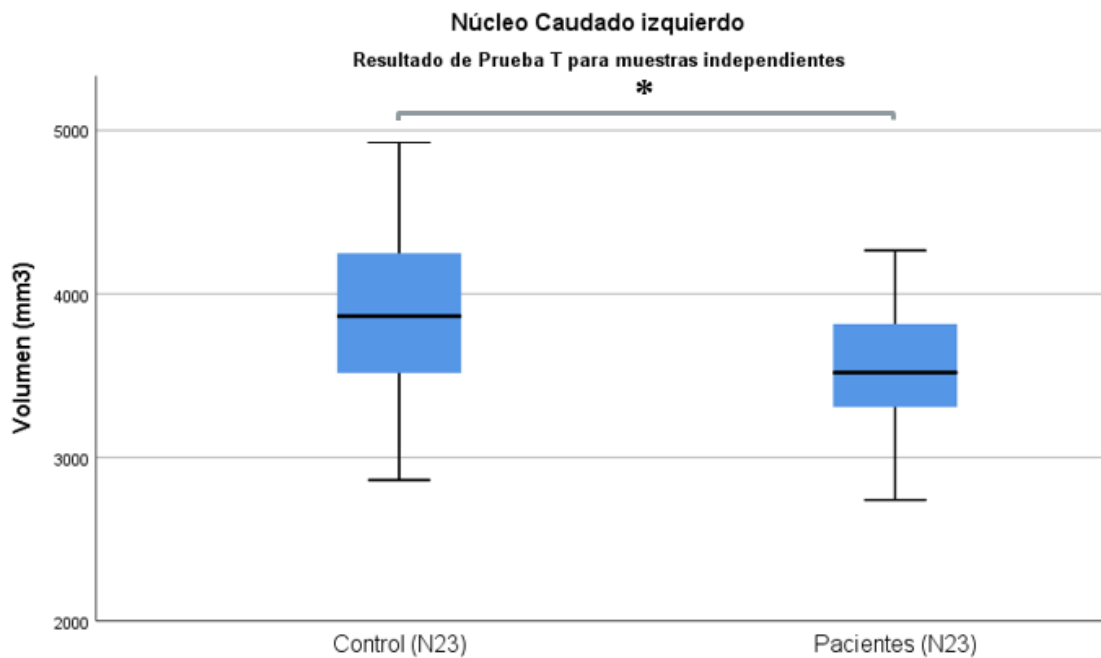
A continuación, se muestran los resultados derivados del análisis estadístico de los datos volumétricos de las estructuras subcorticales y corticales en estudio realizados en SPSS. Para ello, como se explicó en el apartado 4.4, aquellas estructuras que no cumplieron con los criterios de normalidad y homogeneidad de varianzas fueron analizados mediante pruebas no paramétricas.

### 5.3.1 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL Y PACIENTES

La comparación entre el grupo control y pacientes mostró diferencias estadísticamente significativas en la densidad de la sustancia gris del núcleo accumbens izquierdo, donde la densidad de sustancia gris del grupo control (M: 539.32; DE=126.07) fue menor que la de los pacientes (M: 613.84; DE=77.92)  $t_{(44)} -2.41$ ,  $p= 0.02$ ,  $d= 0.711$ . También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la densidad de la sustancia gris del caudado izquierdo, donde la densidad del grupo control (M: 3896.38; DE=537.33) fue mayor que la de los pacientes (M: 3547.82; DE=415.27)  $t_{(44)} 2.46$ ,  $p= 0.01$ ,  $d= 0.726$ . Los resultados pueden verse esquematizados en las figuras 12 y 13.

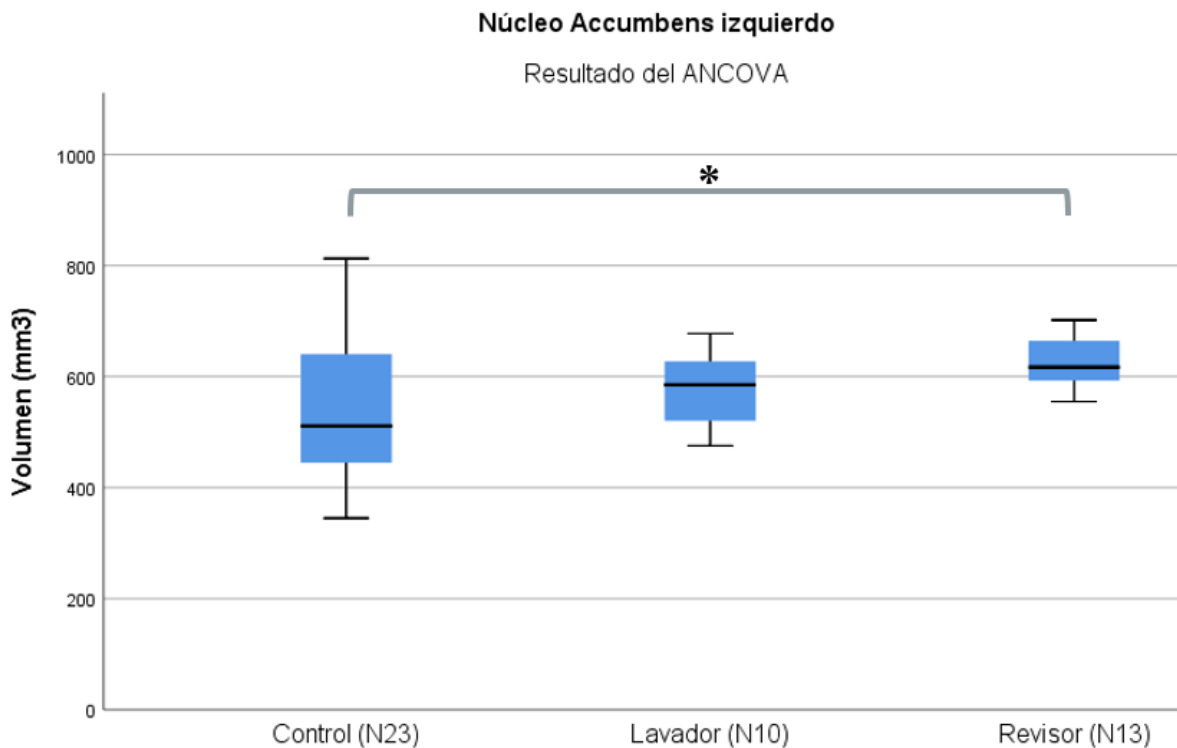


**Figura 12:** Comparación del volumen del núcleo accumbens izquierdo entre pacientes y grupo control.



**Figura 13:** Comparación del volumen del caudado izquierdo entre pacientes y grupo control.

Sin embargo, al llevar a cabo en análisis ANCOVA para ajuste por edad, género y volumen total intracraneal estimado, únicamente encontramos diferencia significativa en el volumen del accumbens izquierdo  $F(1,39) = 7.69$ ,  $p < 0.05$ . Los análisis posthoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron que los revisores tuvieron volúmenes más grandes que los controles  $p \text{ valor} = .014$ ,  $p_{\text{corregido}} = .042$ , IC 95% [-188.70, -17.281]. Dichos resultados se muestran a manera de diagrama de cajas en la figura 14, donde observamos al grupo de pacientes revisores presentar una media más grande del volumen del núcleo accumbens a comparación de los pacientes lavadores y el grupo control.



**Figura 14:** Comparación del volumen del núcleo accumbens izquierdo entre lavadores, revisores y controles. **Nota:** \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$

### 5.3.2 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE LAVADORES Y REVISORES

Se llevó cabo la comparación entre las medias de ambos grupos para las diferentes estructuras en estudio, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente se llevó a cabo el análisis mediante el ANCOVA para ajustar los resultados a la edad, género y al volumen total intracraneal estimado, sin embargo, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

### 5.3.3 CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y DIFERENCIA DE SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Se realizó una correlación entre el índice de severidad de los síntomas y la diferencia de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, encontrando diversas estructuras como el cerebelo, el tálamo izquierdo y el putamen izquierdo con significancia estadística en la correlación simple. Sin embargo, estos hallazgos se perdieron cuando se llevó a cabo una correlación parcial ajustada a la edad, género y el volumen total intracraneal estimado, por lo que no se pudo aseverar que exista una correlación entre un menor volumen de las estructuras en estudio y el grado de severidad de los síntomas.

## **VI. RESULTADOS N84**

Con el fin de contar con resultados más fiables, se decidió incrementar la muestra de estudio a un total de 84 sujetos. Esta segunda muestra se encontró compuesta por pacientes con y sin medicación, así mismo se contaron con pacientes con diferentes dimensiones a las de revisión y lavado, teniendo una muestra total de 45 pacientes (17 con fármaco y 28 sin fármacos) y 39 sujetos controles.

Con esta segunda muestra se procedió a realizar la misma metodología experimental descrita en el apartado 4.4 para el análisis de los datos. Además, los resultados también fueron ajustados a edad, género y fármaco.

### **6.1 MEDICIÓN DE LA DENSIDAD**

A continuación, se muestran los resultados derivados de la medición de la densidad de sustancia gris realizada mediante VBM, llevada a cabo entre 45 pacientes con TOC y 39 controles, realizando diferentes contrastes ajustados a edad y género.

#### **6.1.1 COMPARACIÓN CONTROLES VS PACIENTES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO**

Se llevó a cabo un contraste entre la densidad de sustancia gris entre controles y pacientes, sin embargo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa.

#### **6.1.2 COMPARACIÓN PACIENTES VS CONTROLES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO**

Se llevó a cabo un contraste entre la densidad de sustancia gris entre pacientes y controles, sin embargo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa.

### 6.1.3 COMPARACIÓN LAVADORES VS REVISORES AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y FÁRMACO

Se realizó una comparación entre la diferencia de sustancia gris de los pacientes con dimensión de lavado y revisión, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 6.1.4 COMPARACIÓN PACIENTES MEDICADOS VS PACIENTES NO MEDICADOS AJUSTADO A EDAD Y GÉNERO

Se realizó una comparación entre la diferencia de sustancia gris de los pacientes quienes habían recibido previamente fármaco y aquellos que no habían recibido tratamiento farmacológico, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 6.1.5 CORRELACIÓN ENTRE LA DENSIDAD DE SUSTANCIA GRIS Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN EN LOS PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Se realizó una correlación la diferencia de sustancia gris y el índice de severidad de los síntomas de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas.

## 6.2 MEDICIÓN DE GROSOR CORTICAL

A continuación, se muestran los resultados derivados de la medición de grosor cortical realizada entre 45 pacientes con TOC y 39 controles, realizando diferentes contrastes ajustados a edad, género y fármaco.

### 6.2.1 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE CONTROLES VS PACIENTES

Se realizó una comparación entre el grosor cortical de ambos hemisferios del grupo control y de ambos hemisferios de los pacientes TOC, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 6.2.2 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE LAVADORES VS REVISORES

Se realizó una comparación entre el grosor cortical de los 13 pacientes con dimensión de lavado y 20 con dimensión de revisión, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 6.2.3 COMPARACIÓN DE GROSOR CORTICAL ENTRE PACIENTES CON FÁRMACO VS PACIENTES SIN FÁRMACO

Se realizó una comparación entre el grosor cortical de los 17 pacientes que habían sido previamente medicados con fármacos y 28 pacientes sin fármacos, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ningún contraste.

### 6.2.4 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR CORTICAL DE PACIENTES Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE YALE BROWN

Se realizó una correlación entre el grosor cortical de 45 pacientes en relación con el índice de severidad de los pacientes, sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas.

## 6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN

A continuación, se muestran los resultados derivados del análisis estadístico de los datos volumétricos de las estructuras subcorticales y corticales en estudio realizados en SPSS. Para ello, como se explicó en el apartado 4.4, aquellas estructuras que no cumplieron con los criterios de normalidad y homogeneidad de varianzas fueron analizados mediante pruebas no paramétricas.

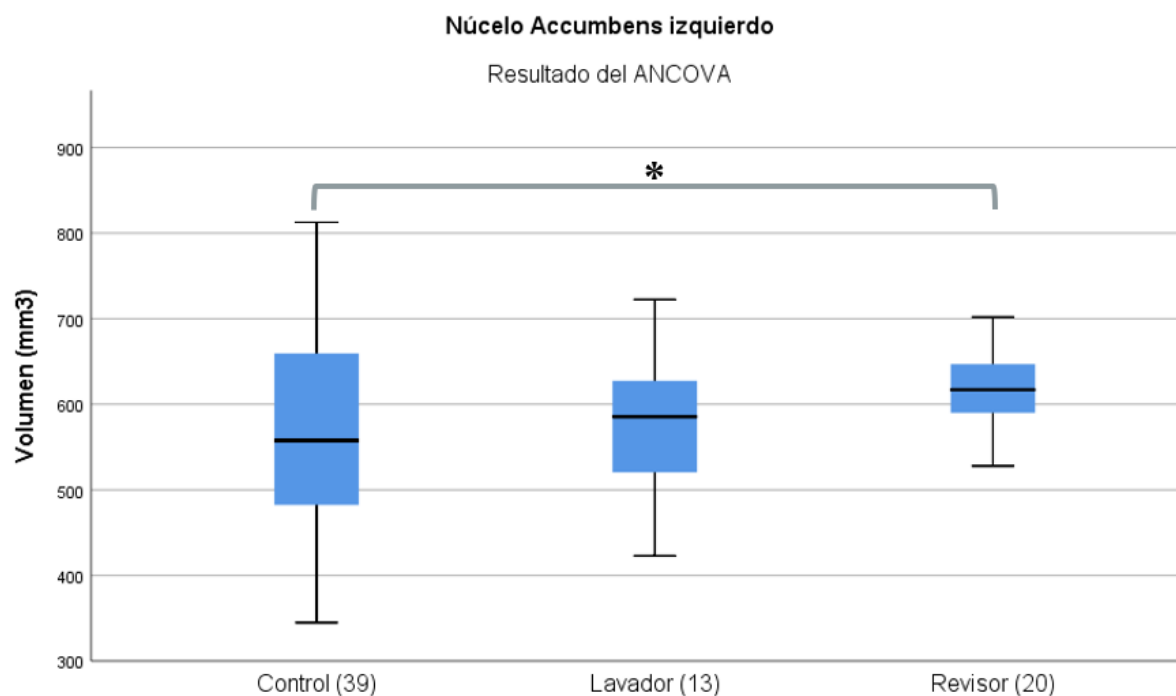
### 6.3.1 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL, LAVADORES Y REVISORES.

Se llevó a cabo una prueba ANOVA de una vía para realizar la comparación entre las medias de los 3 grupos. El grupo control consta de 39 sujetos, el grupo de lavadores de 13 sujetos y el grupo de revisores de 20 sujetos, teniendo una N de 72



para esta comparación. Sin embargo, los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos y las estructuras en estudio.

Por otro lado, al llevar a cabo en análisis ANCOVA para ajustar los resultados por edad, género, fármaco y volumen total intracraneal estimado, encontramos una diferencia significativa en el volumen del accumbens izquierdo  $F(2,65) = 3.55$ ,  $p < 0.05$ . Los análisis posthoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron que los revisores tuvieron volúmenes más grandes que los controles  $p \text{ valor} = .006$ ,  $p \text{ corregido} = .018$ ,  $0.05 \text{ IC } 95\% [3.414, 156.392]$ . Dichos resultados se muestran a manera de diagrama de cajas en la figura 15, donde observamos al grupo de pacientes revisores presentar una media más grande del volumen del núcleo accumbens a comparación de los pacientes revisores y el grupo control. Llama la atención que dicho resultado es compatible con el hallazgo encontrado con la muestra de 46 sujetos, en donde al realizar el mismo contraste, se obtienen los mismos resultados.



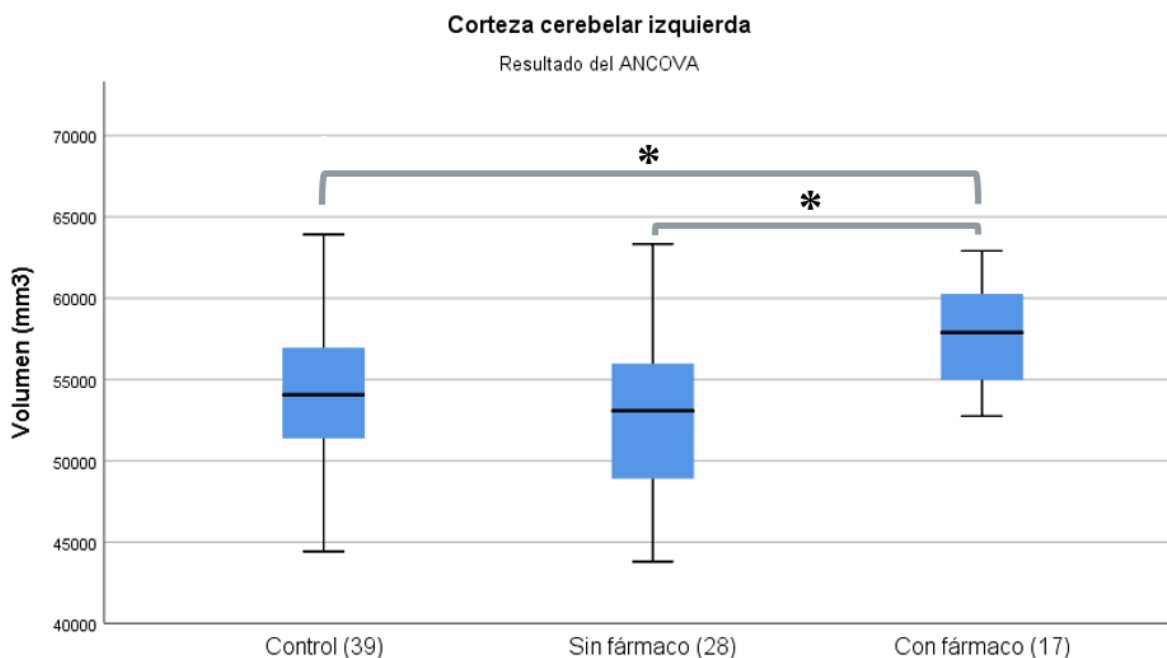
**Figura 15:** Comparación del volumen del núcleo accumbens izquierdo entre lavadores, revisores y controles. **Nota:** \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$



### 6.3.2 DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE GRUPO CONTROL, PACIENTES PREVIAMENTE MEDICADOS Y PACIENTES NO MEDICADOS.

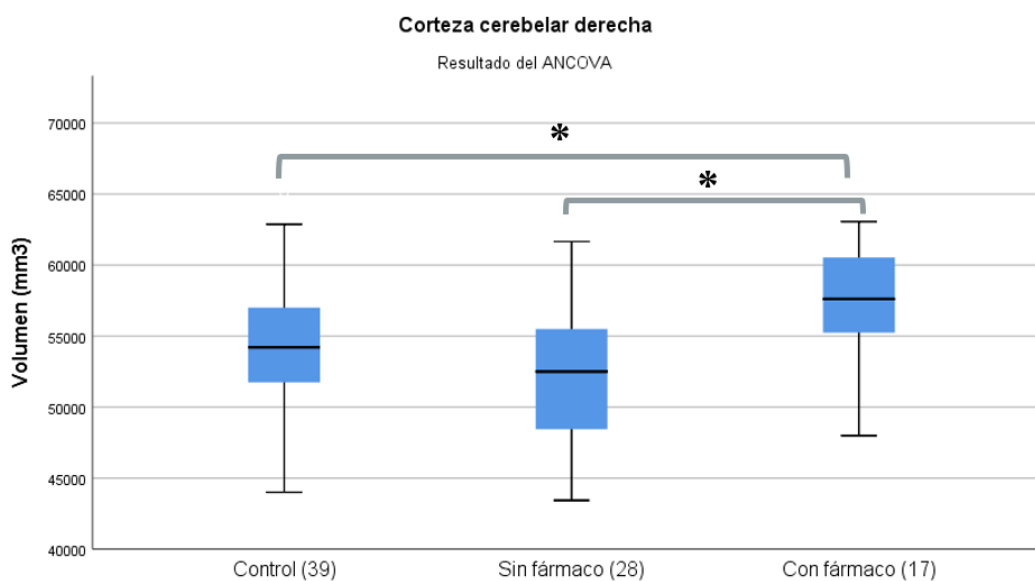
Se llevó a cabo una prueba ANOVA de una vía para realizar la comparación entre las medias de los 3 grupos. El grupo control consta de 39 sujetos, el grupo de pacientes previamente medicados de 17 sujetos y el grupo de pacientes sin medicar de 28 sujetos, teniendo una N de 84 para este contraste. Primero se llevó a cabo una comparación de medias mediante un ANOVA de una vía, encontrando diferencias estadísticamente significativas en corteza cerebelar izquierda, corteza cerebelar derecha y caudado izquierdo. Sin embargo, al realizar el ajuste por edad, género y volumen total intracraneal estimado mediante el ANCOVA, únicamente permanecieron con diferencia estadísticamente significativa la corteza cerebelar derecha y la corteza cerebelar izquierda.

En la corteza cerebelar izquierda  $F(2,75) = 5.12$ ,  $p < 0.05$ , los análisis posthoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron que los pacientes que fueron previamente medicados tuvieron volúmenes más grandes que los controles  $p$  valor = .021,  $p_{\text{corregido}} = .031$ , IC 95% [420.345, 6626.202] y que los pacientes que no habían sido medicados  $p$  valor = .009,  $p_{\text{corregido}} = .027$ , IC 95% [818.400, 7415.455]. Dichos resultados se muestran a manera de diagrama de cajas en la figura 16, donde observamos al grupo de pacientes con fármaco presentar una media más grande del volumen de la corteza cerebelar izquierda a comparación de los pacientes no medicados y el grupo control.



**Figura 16:** Comparación del volumen de la corteza cerebelar izquierda entre pacientes previamente medicados, no medicados y controles. **Nota:** \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$

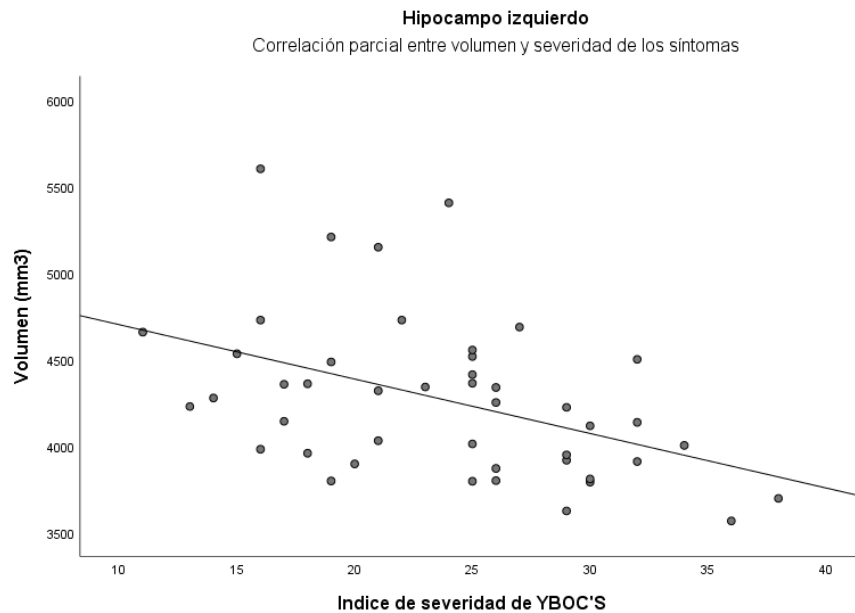
En la corteza cerebelar derecha  $F(2,75) = 5.92$ ,  $p < 0.05$ , los análisis posthoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron de manera similar a los resultados de la corteza cerebelar izquierda, que los pacientes que fueron previamente medicados tuvieron volúmenes más grandes que los controles  $p \text{ valor} = .016$ ,  $p \text{ corregido} = .024$ , IC 95% [546.196, 6980.147] y que los pacientes que no habían sido medicados  $p \text{ valor} = .004$ ,  $p \text{ corregido} = .012$ , IC 95% [1258.179, 8097.705]. Dichos resultados se muestran a manera de diagrama de cajas en la figura 17, donde observamos al grupo de pacientes con fármaco presentar una media más grande del volumen de la corteza cerebelar derecha a comparación de los pacientes no medicados y el grupo control.



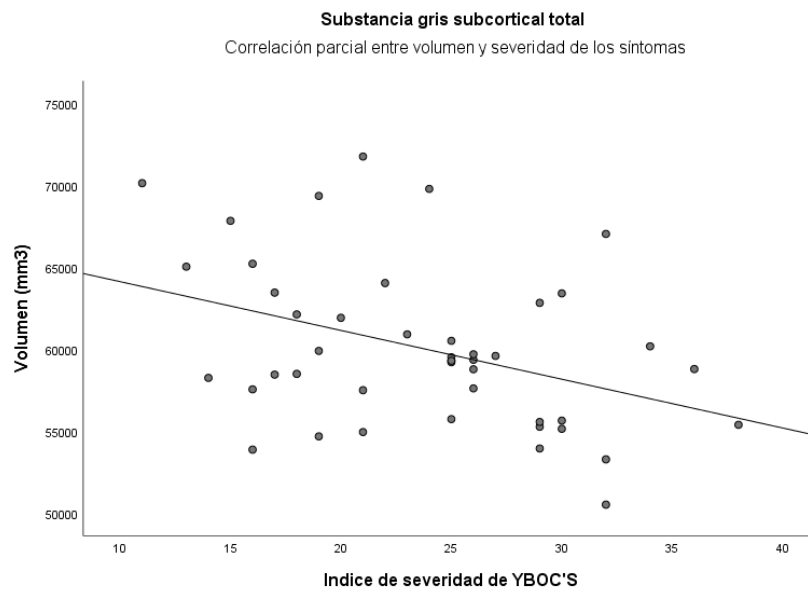
**Figura 17:** Comparación del volumen de la corteza cerebelar derecha entre pacientes previamente medicados, no medicados y controles. **Nota:** \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$

### 6.3.3 CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y DIFERENCIA DE SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Se realizó una correlación entre el índice de severidad de los síntomas y la diferencia de sustancia gris en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, encontrando estructuras como el tálamo izquierdo, el núcleo caudado, corteza cerebelar derecha, globo pálido derecho, hipocampo y amígdala derechos con significancia estadística en la correlación simple. Sin embargo, estos hallazgos se pierden cuando se lleva a cabo una correlación parcial ajustada a la edad, género, fármaco y el volumen total intracraneal estimado, persistiendo una correlación inversa entre el índice de severidad de los síntomas y el volumen del hipocampo izquierdo y la sustancia gris subcortical total (probablemente esta última sea a expensas del primero) como podemos observar en las figuras 18 y 19 a continuación.



**Figura 18:** correlación parcial entre el volumen del hipocampo izquierdo y el grado de severidad de los síntomas.  $r = -0.359$ ,  $p < 0.05$



**Figura 19:** correlación parcial entre el volumen de la sustancia gris subcortical total y el grado de severidad de los síntomas.  $r = -0.311$ ,  $p < 0.05$

## VII. DISCUSIÓN

La manera en la que se abordó la discusión de los resultados fue mediante la revisión de una muestra compuesta por pacientes lavadores y revisores sin medicación previa y controles, y en una muestra compuesta por diversas dimensiones con y sin fármaco y un grupo control. Los resultados se discuten a continuación.

### 7.1.1 MEDICIÓN DE LA DENSIDAD

En un primer momento llevamos a cabo la comparación entre controles y pacientes con dimensión de lavado y revisión sin medicación y observamos áreas con menor densidad de sustancia gris en el lóbulo posterior cerebelar de manera bilateral en los pacientes con TOC a nivel de Crus I, II y el lóbulo VI (*ver figura 10*), sin embargo, al incluir pacientes con diferentes dimensiones y a algunos sujetos bajo tratamiento farmacológico (incrementando la muestra con 22 pacientes y 16 controles más) no se encontraron diferencias significativas durante el contraste de pacientes contra sujetos controles. Esta discrepancia entre nuestros propios resultados podría deberse a la heterogeneidad de nuestros pacientes al incluir en un segundo momento pacientes medicados y de diferentes dimensiones, por lo que los resultados sin diferencias significativas podrían ser secundarios a estas variables.

El cerebelo se ha descrito clásicamente como una estructura esencial para la coordinación motora, y la evidencia actual sugiere que el cerebelo además tiene un papel fundamental en la cognición y la emoción a través de los circuitos cerebro-cerebelosos (Narayanaswamy et al., 2016b; Strick et al., 2009; H. Zhang, Wang, Li, et al., 2019b). Estudios realizados mediante la medición de la densidad de sustancia gris entre pacientes con TOC y controles han encontrado una mayor densidad en el lóbulo anterior (Tang et al., 2016), en el lóbulo IV-V izquierdo (Píco-Pérez et al., 2020b), en el lóbulo derecho (Brooks et al., 2016) y en la densidad cerebelar total (de Wit et al., 2014) de pacientes con TOC. Estas investigaciones contrastan con



nuestros hallazgos, y esto podría deberse a la inclusión de pacientes medicados en los estudios previamente citados, puesto que dentro de su muestra incluyen a pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), y se ha reportado en otras patologías (como el trastorno de ansiedad social) el incremento del volumen cerebelar en pacientes bajo tratamiento con ISRS, desconociendo el mecanismo molecular subyacente que explique estos cambios (Talati et al., 2015). Además, estos en estudios también se incluyen pacientes con diferentes dimensiones del trastorno obsesivo compulsivo a comparación de nuestra muestra la cual únicamente presenta pacientes revisores y lavadores. Sin embargo, no se encontraron otros estudios que mediante el mismo método de análisis reporten estos mismos hallazgos. Esta menor densidad en la sustancia gris cerebelar a nivel de los lóbulos posteriores reportada en nuestro estudio podría sugerir que estos se encuentran alterados en el trastorno obsesivo compulsivo. Estos lóbulos se encuentran principalmente relacionados con la regulación de las funciones cognitivas debido a su conectividad con redes cognitivas de las cortezas cerebrales de asociación (Narayanaswamy et al., 2016b), además se ha encontrado disminución en la conectividad de Crus I,II y el lóbulo VI en la red ejecutiva de pacientes TOC (Xu et al., 2019), sin embargo no podría generalizarse a todos los pacientes con TOC puesto que nuestra muestra únicamente consta de sujetos revisores y lavadores, y no podría asegurarse que dicho resultado se reproduzca con otras dimensiones.

De igual manera, al llevar a cabo la comparación de densidad de sustancia gris entre sujetos controles y pacientes (lavadores y revisores) sin medicación, observamos áreas con menor densidad en la sustancia gris de la cara ventral del lóbulo occipital de manera bilateral en los pacientes con TOC (*ver figura 10*), sin embargo, cuando se incluyeron pacientes de diferentes dimensiones y algunos sujetos en tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias significativas en el proceso de comparación entre pacientes y controles. Si bien se sabe de antemano que el lóbulo occipital es una región cerebral primordial para procesar



información visual y conceptos abstractos; las regiones cerebrales asociadas a esta también están involucradas en la regulación de la función cognitiva de tal manera que el daño al lóbulo occipital podría conducir no solo a una discapacidad visual, sino también a déficits de memoria y alteraciones sensoriomotoras (Huang et al., 2022). Recientemente se ha sugerido que el giro fusiforme se encuentra relacionado en el procesamiento de la recompensa consumatoria, y por lo tanto una alteración en su funcionamiento podría estar relacionado con el desarrollo de anhedonia consumatoria en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (Du et al., 2022). En la revisión de la literatura no se encontraron investigaciones que coincidieran o contrastaran con nuestros resultados en la medición de la densidad, sin embargo, se ha encontrado disminución en la actividad en la circunvolución occipital inferior izquierda de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo en estudios de resonancia magnética funcional (Deng et al., 2019; Picó-Pérez et al., 2020b), además de una disminución en la fracción de anisotropía de esta región en pacientes con TOC (Fan et al., 2012), lo cual sugiere que la corteza occipital inferior juega un papel importante dentro de la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo, probablemente en los mecanismos de recompensa. De acuerdo con nuestros resultados y con base en la literatura podríamos sugerir que en parte las afecciones de memoria, las alteraciones sensoriomotoras y la anhedonia consumatoria presentes en algunas dimensiones del trastorno obsesivo compulsivo podrían deberse a alteraciones estructurales a nivel occipital, sin embargo, probablemente se requieran más investigaciones acerca de su rol dentro del trastorno y los cambios anatomofuncionales que esto pueda traer.

En nuestro estudio también encontramos una mayor densidad de sustancia gris en la parte medial del giro precentral izquierdo de los pacientes lavadores y revisores con respecto a los controles (*ver figura 11*) sin embargo, de igual manera cuando se incluyeron pacientes con diferentes dimensiones y algunos sujetos en tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias significativas durante la comparación con los sujetos controles. Los resultados realizados en pacientes no



medicados coinciden con algunos estudios realizados en pacientes TOC (aunque en estos la variable farmacológica no fue controlada) y se ha documentado una mayor densidad de manera bilateral (Tang et al., 2016) aunque también se ha reportado una menor densidad (Yoo et al., 2008). Sin embargo, en los metaanálisis realizados para el estudio de la densidad de sustancia gris en pacientes con TOC, el giro precentral no mostró diferencias significativas en tanto a densidad entre pacientes y sujetos controles (de Wit et al., 2014; Picó-Pérez et al., 2020b; Piras et al., 2015b). Estudios más recientes, han encontrado un incremento entre la conectividad del giro precentral y la corteza motora del cíngulo (Picó-Pérez et al., 2020b) y entre el giro precentral y la amígdala en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo de inicio tardío, además de una correlación positiva con la severidad de los síntomas (Cao et al., 2022). La circunvolución precentral ubicada en la corteza sensoriomotora se conecta con la amígdala, integra la información somatosensorial con la información emocional y vincula la percepción de los estímulos emocionales con la acción (Cao et al., 2022; Grèzes et al., 2014; Rizzo et al., 2018). De acuerdo con la literatura y nuestros hallazgos, podríamos suponer que la conectividad aumentada entre la amígdala y la corteza sensoriomotora en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo representa un déficit en los mecanismos inhibitorios de la integración sensoriomotora, lo que podría explicar parte de los síntomas del trastorno caracterizados por la incapacidad para suprimir los pensamientos intrusivos y las compulsiones (Cao et al., 2022; Russo et al., 2014).

En tanto a la comparación de la densidad de sustancia gris entre dimensiones de lavado y revisión sin y con tratamiento farmacológico no encontramos ninguna diferencia significativa. En la revisión bibliográfica no se encontró ningún estudio que lleve a cabo esta comparación mediante VBM, sin embargo, un estudio realizado con una muestra de 37 pacientes TOC, no encontró diferencias significativas entre pacientes con una dimensión de lavado y sujetos controles, así mismo tampoco encontraron diferencias significativas entre pacientes con dimensión de revisión y un grupo control (Okada et al., 2015). Esto, en contraste a





nuestra hipótesis inicial podría sugerir que no existen diferencias morfométricas entre la dimensión de lavado y revisión.

En tanto a la correlación con la severidad de los síntomas y cambios en la densidad de sustancia gris, aunque existen diversos estudios en donde se ha encontrado una correlación negativa entre el índice de severidad de los síntomas y diversas estructuras como cerebelo (Okada et al., 2015), tálamo, circunvolución temporal superior izquierda y la circunvolución poscentral izquierda (Hirose et al., 2017), nuestra investigación no encontró una correlación significativa entre el índice de severidad de los síntomas y alteraciones anatómicas en la densidad de las estructuras cerebrales en pacientes con y sin tratamiento farmacológico. Estos hallazgos son consistentes con un metaanálisis realizado con la información de 18 estudios de investigación con una muestra total de 18 estudios 511 pacientes con TOC y 504 controles en el que no encontraron correlaciones con el índice de severidad de los síntomas mediante la VBM (Piras et al., 2015b). Esto podría sugerir que los cambios en la densidad de sustancia gris encontrados en diversos estudios son independientes a la intensidad de los síntomas en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.

### 7.1.2 MEDICIÓN DEL GROSOR CORTICAL

Durante la revisión bibliográfica encontramos diversos estudios cuyos resultados tienen como hallazgo común un menor grosor cortical en pacientes con TOC. Las principales áreas afectadas de acuerdo con estos estudios son la corteza parietal inferior (E.N.I.G.M.A., 2017; Fouche et al., 2017; Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, Tan, et al., 2019), corteza temporal transversal (E.N.I.G.M.A., 2017; Fouche et al., 2017) y cíngulo posterior (Fouche et al., 2017; Rus et al., 2017; Zhou et al., 2018), entre otros. Sin embargo, en nuestro estudio no se obtuvieron resultados significativos durante las comparaciones entre pacientes con y sin tratamiento farmacológico y sujetos controles. Esta discrepancia de resultados podría ser

atribuida a la heterogeneidad de las variables con los cuales se llevaron a cabo dichos estudios, puesto que en sus muestras además de incluir pacientes con múltiples dimensiones, en algunos además no se toma en cuenta el fármaco como una covariable a controlar, teniendo como consecuencia la variabilidad de resultados. De acuerdo con nuestra investigación, no habría una diferencia en tanto al grosor cortical de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y el grupo control, sin embargo, hay que tomar en cuenta que el tamaño de nuestra muestra es pequeño en comparación a las poblaciones manejadas en diversos metaanálisis, por lo que podrían variar al aumentar nuestra muestra.

En tanto al análisis entre dimensiones, no se encontró ningún estudio que realizara una comparación entre la dimensión de lavado y de revisión directamente, sino se encontraron resultados de comparaciones entre dimensiones y un grupo control. Por ejemplo, un metaanálisis realizado entre 412 pacientes con TOC y 368 adultos sanos reportó que la dimensión de lavado se encuentra asociada con un aumento del grosor cortical en la corteza orbitofrontal izquierda, giro precentral y giros frontales derechos. Así mismo, los pacientes con dimensión de revisión se asociaron a un mayor grosor cortical en la circunvolución occipital lateral derecha y un menor grosor entorrinal (Fouché et al., 2017). Sin embargo, nuestro estudio no arrojó diferencias significativas al llevar a cabo la comparación entre dimensiones, y entre dimensiones y el grupo control, incluso cuando se realizó en pacientes sin tratamiento farmacológico y con tratamiento farmacológico. Nuestros resultados coinciden con un metaanálisis con una muestra de 1905 pacientes con TOC y 1760 controles sanos (provenientes de 27 centros de investigación) llevado a cabo en 2017, en donde no encontraron asociaciones entre la presencia de una dimensión particular de los síntomas y el grosor cortical (E.N.I.G.M.A., 2017). Al contrario de nuestra hipótesis, estos resultados podrían sugerir que las alteraciones en el grosor cortical de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo son independientes de la dimensión de los síntomas.



En tanto a la correlación con el índice de severidad de los síntomas, un metaanálisis (N=412 pacientes) reportó una correlación negativa entre el puntaje en la escala de Yale Brown y el grosor cortical de la circunvolución occipital lateral bilateral de los pacientes TOC (Fouché et al., 2017), sin embargo en otro metaanálisis con una muestra superior de pacientes (N=1453) no detectaron ninguna asociación significativa entre la gravedad de la enfermedad y el grosor cortical en el TOC (E.N.I.G.M.A., 2017). Estos últimos resultados concuerdan con nuestros resultados, puesto que no observamos correlaciones significativas entre el índice de severidad de los síntomas y el grosor cortical en pacientes con y sin tratamiento farmacológico. Contrariamente a nuestra hipótesis, estos resultados pueden sugerir que los cambios en el espesor cortical en pacientes con TOC son independientes de la gravedad de los síntomas.

### 7.1.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VOLUMEN

En tanto a los resultados volumétricos, se realizó el ANCOVA entre nuestros grupos de lavadores, revisores y controles, y posteriormente se realizó una prueba *post hoc* en la cual observamos que los pacientes con dimensión de revisión tuvieron como resultado un núcleo accumbens izquierdo con un volumen significativamente mayor en comparación al grupo control y a los lavadores, incluso cuando se llevó a cabo la comparación incluyendo a pacientes bajo tratamiento farmacológico (*ver figuras 14 y 15*). Este hallazgo había sido reportado previamente en otros estudios de manera ipsilateral (L. Zhang, Hu, Li, et al., 2019) y bilateral (Liu, Gan, Fan, Zheng, Li, Chan, Tan, et al., 2019) pero sin tomar en cuenta las dimensiones. En contraste un metaanálisis con una muestra de 1495 pacientes TOC y 1472 sujetos controles, encontró volúmenes del hipocampo significativamente más pequeños y volúmenes del globo pálido más grandes, pero ninguna asociación entre diferencias volumétricas y dimensiones (Boedhoe et al., 2017). Nuestro estudio sería el primero en realizar estas evaluaciones volumétricas en pacientes no medicados, tomando



en consideración las dimensiones del trastorno y controlando las variables edad, sexo y volumen total intracraneal.

El núcleo accumbens es una pequeña zona situada en el cuerpo estriado ventral, y está íntimamente relacionada con la experiencia de placer y apetito, pero también está implicada en el miedo, las conductas defensivas (Berridge & Kringelbach, 2015; Beucke et al., 2020), aprendizaje de recompensas y control inhibitorio (Lafferty et al., 2020; Lopez-Sosa et al., 2021), y algunos estudios han demostrado que mediante su activación a través de estimulación cerebral profunda se ha logrado la disminución significativa de los síntomas obsesivos compulsivos refractarios al tratamiento (Denys et al., 2010; Greenberg et al., 2010; López-Sosa et al., 2021). El déficit en la actividad del núcleo accumbens se asocia con una búsqueda de recompensas impulsiva, perseverante y generalmente improductiva (Lafferty et al., 2020). Esto sugiere que existe una relación directa entre los síntomas obsesivos compulsivos y la modulación de estos mediante el núcleo accumbens. Sin embargo, aunque los estudios clínicos y de neuroimagen brindan evidencia de que el núcleo accumbens participa activamente en el aprendizaje de recompensas, el procesamiento de emociones, el control inhibitorio y la toma de decisiones, el papel funcional exacto y los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción relacionada con la inhibición en el TOC siguen siendo controvertidos o parcialmente desconocidos (López-Sosa et al., 2021). A pesar de los diferentes estudios que demuestran el rol que ejerce el núcleo accumbens en el control inhibitorio del trastorno obsesivo compulsivo, no se encontró ninguna investigación en donde se evaluaran las diferencias en esta estructura de acuerdo con las dimensiones del TOC en pacientes no medicados. Nuestro estudio sería el primero que revela una diferencia estructural significativa en el núcleo accumbens entre los pacientes con dimensión de lavado y revisión, lo que nos sugiere que el núcleo accumbens cumple un rol significativo en la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo, pero especialmente en aquellos pacientes que tienen síntomas predominantemente de revisión. Esto además implicaría que el control inhibitorio pudiera estar más



comprometido en la dimensión de revisión. Estos resultados podrían sentar las bases para proponer posteriormente un tratamiento más específico y mediado por las dimensiones del trastorno obsesivo compulsivo.

Se llevó a cabo una comparación entre pacientes bajo tratamiento farmacológico y aquellos que no habían sido medicados. En los resultados observamos cambios volumétricos a nivel cerebelar de manera bilateral (*ver figuras 16 y 17*), encontrando que aquellos pacientes que habían estado bajo tratamiento farmacológico presentaron volúmenes cerebelares significativamente mayores a comparación del grupo control y de los pacientes que no habían sido medicados. Un estudio realizado en 50 pacientes adultos sin medicación previa y 40 controles encontró volúmenes cerebelares disminuidos en los pacientes TOC en comparación de los sujetos controles (Narayanaswamy et al., 2016a), y además en estudios de conectividad funcional se ha encontrado una reducción significativa en la conectividad funcional cerebelo-cerebro en el control ejecutivo y en las redes de procesamiento de emociones en pacientes sin tratamiento farmacológico previo (Xu et al., 2019), también se ha encontrado una conectividad funcional reducida entre las regiones del cerebelo posterior y las estructuras pertenecientes al circuito cortico-estriatal-tálamo-cortical, como el cuerpo estriado y el cíngulo en pacientes no medicados (H. Zhang, Wang, Li, et al., 2019a). Sin embargo, en estudios más recientes en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo se ha reportado un incremento en la conectividad cerebelosa refiriendo un aumento de la conectividad funcional entre el Crus I izquierdo y la corteza prefrontal izquierda, y entre el Crus I derecho y corteza prefrontal izquierda y la circunvolución temporal media izquierda, realizando el análisis en sujetos en su mayoría previamente medicados (Lv et al., 2020). Después de revisar la literatura que explora el papel del cerebelo en la fisiopatología del TOC, observamos diferencias entre los hallazgos de volumen y conectividad. En particular, estas diferencias se observaron principalmente cuando los estudios diferían entre las características de sus muestras de pacientes, y más específicamente, en el control de las variables farmacológicas. Sin embargo, no se



han encontrado estudios previos que evalúen los efectos de los fármacos (principalmente inhibidores de la recaptación de serotonina) a nivel del cerebelo comparando pacientes tratados con fármacos y sin tratamiento farmacológico. En conjunto, estos resultados podrían denotar un efecto importante de los fármacos empleados para el tratamiento del TOC en el volumen cerebelar, pues al parecer el fármaco podría estar relacionado con un incremento en el volumen y un aumento en la conectividad cerebelar. Sin embargo, se requiere un mayor control en las variables farmacológicas como fármaco de elección, tiempo bajo tratamiento, dosis del fármaco y si existe una monoterapia para poder corroborar estos hallazgos.

En tanto a la correlación entre el índice de severidad de los síntomas y el volumen en el TOC, cabe resaltar que no se obtuvieron resultados significativos cuando se incluyeron únicamente pacientes sin tratamiento farmacológico y con dimensiones de lavado y revisión, sin embargo, cuando se incrementó la muestra incluyendo algunos pacientes bajo tratamiento farmacológico y sujetos con diferentes dimensiones encontramos una correlación negativa entre el volumen del hipocampo izquierdo y el puntaje en la escala de Yale Brown (*ver figura 18*) e incluso esta correlación podría verse reflejada en la correlación del volumen de sustancia gris subcortical total y el índice de severidad de los síntomas (*ver figura 19*). Diversos estudios previos han reportado un menor volumen hipocampal en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (Boedhoe et al., 2017; Fouche et al., 2017; L. Zhang, Hu, Lu, et al., 2019), y así mismo se ha encontrado una correlación negativa entre el volumen del hipocampo y el índice de severidad de los síntomas (Atmaca et al., 2008; Rao et al., 2018; L. Zhang, Hu, Lu, et al., 2019). El hipocampo es una estructura que participa en la regulación del miedo y las respuestas al estrés (L. Zhang, Hu, Lu, et al., 2019) y existe evidencia que sugiere que el estrés incontrolable (percibido como angustia) puede llegar a cambiar la morfología neuronal, suprimiendo la proliferación neuronal y reduciendo el volumen hipocampal puesto que éste último es una estructura muy sensible al estrés (Kim et al., 2015; Reess et al., 2018). Así, podríamos sugerir que puntajes más altos en el índice de



severidad en los síntomas podrían reflejar niveles más altos de ansiedad en los pacientes con TOC y por lo tanto podrían tener un efecto más severo sobre el volumen en el hipocampo.

Existen diversos factores que influyen en el volumen cerebral como la edad, el género (Carne et al., 2006), osmolaridad (Wilson & Mongin, 2018), fluctuaciones diurnas, uso de algunos medicamentos (Dieleman et al., 2017), pérdida neuronal y axonal (Steenwijk et al., 2016), crecimiento dendrítico y adición de sinapsis (Anderson, 2011; Volkmar & Greenough, 1972), pérdida de sinapsis (Cardozo et al., 2019) y alteraciones gliales (Seitz et al., 2021). Sin embargo, tras la revisión de la literatura no se encontró un modelo que pueda explicar las causas de las variaciones volumétricas dentro del trastorno obsesivo compulsivo. A este punto podríamos dilucidar que debido al origen multifactorial del TOC, dichas variaciones en el volumen podrían ser así mismo multifactoriales, desde elementos genéticos hasta elementos ambientales (Pauls & A, 2014).

## VIII. CONCLUSIONES

El trastorno obsesivo compulsivo es una enfermedad mental caracterizada por la presencia de pensamientos intrusivos que producen ansiedad y angustia asociada (obsesiones) y comportamientos encaminados a reducir la ansiedad y la angustia causadas por las obsesiones (compulsiones), en donde los mecanismos de control inhibitorio se encuentran alterados, imposibilitando la capacidad del enfermo para poder controlar los impulsos obsesivos y compulsivos, llegando a presentar altos niveles de estrés y ansiedad secundariamente.

La sintomatología presente en el TOC ha sido expuesta mediante un modelo multidimensional, en el cual las personas que lo padecen presentan varios tipos de síntomas. Se ha propuesto que los síntomas de revisión están más asociados con las redes fronto-estriatales y presentan hipoactivación en el núcleo caudado izquierdo y la corteza cingulada anterior. El núcleo accumbens (el cual forma parte del cuerpo estriado ventral) es una estructura relacionada con el control inhibitorio y el sistema de recompensa, y se ha demostrado que existe una relación directa entre los síntomas obsesivos compulsivos y la modulación de estos mediante el núcleo accumbens. Nuestro estudio es el primero que revela una diferencia volumétrica significativa en los pacientes con dimensión de revisión con respecto al grupo control, lo que parece indicar que el núcleo accumbens cumple un rol significativo en la fisiopatología de la dimensión de revisión en trastorno obsesivo compulsivo, implicando que el control inhibitorio pudiera estar más comprometido en esta dimensión. Este hallazgo puede servir como base para poder investigar tratamientos más específicos y mediados por las dimensiones del trastorno obsesivo compulsivo.

Como resultado de la volumetría correlacionada con el índice de severidad de los síntomas encontramos una correlación negativa con el volumen hipocampal y al ser una estructura muy susceptible al estrés podríamos sugerir que las puntuaciones





más altas del índice de gravedad de los síntomas pueden reflejar niveles más altos de ansiedad en pacientes con TOC y, por lo tanto, pueden tener un efecto más grave en la depleción del volumen del hipocampo.

El cerebelo posterior está implicado en la regulación de la cognición y de las emociones. Los resultados de medición de la densidad de sustancia gris de nuestro estudio revelan una menor densidad de sustancia gris cerebelar en pacientes no medicados y los resultados volumétricos revelan un mayor volumen de la sustancia gris cerebelar en pacientes con tratamiento farmacológico con inhibidores de la recaptura de serotonina. Con base en nuestros resultados esto podría significar que en el trastorno obsesivo compulsivo se encuentra una menor densidad en el cerebelo posterior, y que al parecer los inhibidores de la recaptura de serotonina podrían tener un efecto en el incremento del volumen cerebelar, sin embargo, para corroborar esta última aseveración se necesitaría poder llevar a cabo un estudio longitudinal con un mejor control de la variable farmacológica.

## LIMITACIONES

Este estudio presenta una muestra pequeña, falta de información sobre el tiempo de evolución de la enfermedad y un escaso control de la variable farmacológica. Sin embargo, de cara a futuros estudios, sería conveniente poder llevar a cabo investigaciones en muestras más grandes y con mayor control en las variables farmacológicas como la duración del tratamiento y dosis del medicamento las cuales no pudieron ser tomadas en cuenta por falta de información, así como una clinimetría más fina.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5*.

Anderson, B. J. (2011). Plasticity of gray matter volume: The cellular and synaptic plasticity that underlies volumetric change. *Developmental Psychobiology*, 53(5), 456-465. <https://doi.org/10.1002/dev.20563>

Andersson, M. J., & Smith, S. (2007). Registro no lineal, también conocido como Normalización espacial. En *Informe técnico FMRI TR07JA2 de www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep*.

Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Ozler, S., Kara, B., Ozler, Z., Kanmaz, E., Mermi, O., & Tezcan, E. (2008). Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5), 1283-1286. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.04.002>

Benzina, N., Mallet, L., Burguière, E., N'Diaye, K., & Pelissolo., A. (2016). *Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder*. *Curren Psychiatry Reports*.

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*, 86(3), 646-664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>

Beucke, J. C., Simon, D., Sepulcre, J., Talukdar, T., Feusner, J. D., Kaufmann, C., & Kathmann, N. (2020). Heightened degree connectivity of the striatum in obsessive-compulsive disorder induced by symptom provocation. *Journal of Affective Disorders*, 276, 1069-1076. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.062>

Boedhoe, P. S. W., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S. H., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., Benedetti, F., Beucke, J. C., Bollettini, I., Bose, A., Brem, S., Calvo, A., Cheng, Y., Cho, K. I. K., Dallspezia, S., Denys, D., Fitzgerald, K. D., Fouche, J.-P., Giménez, M., ... Zhao, Q. (2017). Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), 60-69. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201>



Bozorgmehr, A., Ghadirivasf, M., & Ananloo., E. S. (2017). Obsessive–compulsive disorder, which genes? Which functions? Which pathways? An integrated holistic view regarding OCD and its complex genetic etiology. *JOURNAL OF NEUROGENETICS*.

Brock, H., & Hany., M. (2020). *StatPearls*. Obtenido de National Center for Biotechnology Information.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553162/#article-26069.s1>

Brooks, S. J., Naidoo, V., Roos, A., Fouché, J.-P., Lochner, C., & Stein, D. J. (2016). Early-life adversity and orbitofrontal and cerebellar volumes in adults with obsessive–compulsive disorder: Voxel-based morphometry study. *The British Journal of Psychiatry*, *208*(1), 34-41. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162610>

Cambridge University Press. (2017). A trans-diagnostic perspective on obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 1528-1548.

Cao, L., Li, H., Hu, X., Liu, J., Gao, Y., Liang, K., Zhang, L., Hu, X., Bu, X., Lu, L., Wang, Y., Tang, S., Gong, Q., & Huang, X. (2022). Distinct alterations of amygdala subregional functional connectivity in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *298*, 421-430. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.005>

Caraveo-Anduaga, J. J., & Bermúdez., E. C. (2004). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Mexico City. *Salud Mental*, 65-73.

Cardozo, P. L., de Lima, I. B. Q., Maciel, E. M. A., Silva, N. C., Dobransky, T., & Ribeiro, F. M. (2019). Synaptic Elimination in Neurological Disorders. *Current Neuropharmacology*, *17*(11), 1071-1095. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603170511>

Carne, R. P., Vogrin, S., Litewka, L., & Cook, M. J. (2006). Cerebral cortex: An MRI-based study of volume and variance with age and sex. *Journal of Clinical Neuroscience*, *13*(1), 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.02.013>

Castro-Rodrigues, P., Camacho, M., Almeida, S., Marinho, M., Soares, C., Soares, C., & Oliveira-Maia., A. J. (2018). Criterion Validity of the Yale-Brown Obsessive-



Compulsive Scale Second Edition for Diagnosis of Obsessive-Compulsive Disorder in Adults. *Frontiers in Psychiatry*.

Cosco, T. D., Pillinger, T., Emam, H., Solmi, M., Budhdeo, S., Matthew Prina, A., Maes, M., Stein, D. J., Stubbs, B., & Carvalho, A. F. (2019). Immune Aberrations in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 56(7), 4751-4759. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1409-x>

Costa, D. L., Barbosa, V. S., Requena, G., Shavitt, R. G., Pereira, C. A., & Diniz, J. B. (2017). Dissecting the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale severity scale to understand the routes for symptomatic improvement in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 1312-1322.

de Wit, S. J., Alonso, P., Schweren, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J. M., Stein, D. J., Fouche, J.-P., Soriano-Mas, C., Sato, J. R., Hoexter, M. Q., Denys, D., Nakamae, T., Nishida, S., Kwon, J. S., Jang, J. H., Busatto, G. F., Cardoner, N., Cath, D. C., ... van den Heuvel, O. A. (2014). Multicenter Voxel-Based Morphometry Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 340-349. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040574>

Deng, K., Qi, T., Xu, J., Jiang, L., Zhang, F., Dai, N., Cheng, Y., & Xu, X. (2019). Reduced Interhemispheric Functional Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder Patients. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 418. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00418>

Denys, D., Mantione, M., Figee, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., & Schuurman, R. (2010). Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1061-1068. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>

Dieleman, N., Koek, H. L., & Hendrikse, J. (2017). Short-term mechanisms influencing volumetric brain dynamics. *NeuroImage: Clinical*, 16, 507-513. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.002>



Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, S., Voets, N., Watkins, K., Matthews, P. M., & James, A. (2007). Anomalías anatómicamente relacionadas de la materia gris y blanca en la esquizofrenia de inicio en la adolescencia. *Brain*, *130*, 2375-2386.

Du, H., Xia, J., Fan, J., Gao, F., Wang, X., Han, Y., Tan, C., & Zhu, X. (2022). Spontaneous neural activity in the right fusiform gyrus and putamen is associated with consummatory anhedonia in obsessive compulsive disorder. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00619-0>

Elster., A. D. (2021). *MRIQUESTIONS.com*. <https://mriquestions.com/what-is-spin.html>

E.N.I.G.M.A. (2017). Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *The American Journal of Psychiatry*.

Fan, Q., Yan, X., Wang, J., Chen, Y., Wang, X., Li, C., Tan, L., You, C., Zhang, T., Zuo, S., Xu, D., Chen, K., Finlayson-Burden, J. M., & Xiao, Z. (2012). Abnormalities of White Matter Microstructure in Unmedicated Obsessive-Compulsive Disorder and Changes after Medication. *PLoS ONE*, *7*(4), e35889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035889>

Fenske, J. N., & Petersen., K. (2015). *Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management*. American Family Physician.

Fernández, V., Linares-Benadero, C., & Borrell., V. (2016). Cerebral cortex expansion and folding: What have we learned? *The Embo Journal*, 1021-1044.

Fouche, J.-P., Plessis, S. du, Hattingh, C., Roos, A., Lochner, C., Soriano-Mas, C., Sato, J. R., Nakamae, T., Nishida, S., Kwon, J. S., Jung, W. H., Mataix-Cols, D., Hoexter, M. Q., Alonso, P., Consortium, O. B. I., Wit, S. J. de, Veltman, D. J., Stein, D. J., & Heuvel, O. A. van den. (2017). Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *The British Journal of Psychiatry*, *210*(1), 67-74. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164020>



- FreeSurfer. (2011, marzo 30). *FsTutorial / VolumetricGroupAnalysis—Free Surfer Wiki*. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/VolumetricGroupAnalysis>
- FreeSurfer. (2016). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferMethodsCitation>
- FreeSurfer. (2017). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>
- FreeSurfer. (2020). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>
- F.S.L. (2016). FSLVBM. *Obtenido de*. <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). Un estudio morfométrico basado en vóxeles del envejecimiento en 465 cerebros humanos adultos normales. *NeuroImage*, *14*, 21-36.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., & Charney, D. S. (1989). *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*.
- Greenberg, B. D., Gabriels, L. A., Malone, D. A., Rezaei, A. R., Friehs, G. M., Okun, M. S., Shapira, N. A., Foote, K. D., Cosyns, P. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., Salloway, S. P., Giffakis, J. E., Rise, M. T., Machado, A. G., Baker, K. B., Stypulkowski, P. H., Goodman, W. K., Rasmussen, S. A., & Nuttin, B. J. (2010). Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: Worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 64-79. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.55>
- Grèzes, J., Valabrègue, R., Gholipour, B., & Chevallier, C. (2014). A direct amygdala-motor pathway for emotional displays to influence action: A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, *35*(12), 5974-5983. <https://doi.org/10.1002/hbm.22598>
- Harrison, B. J., Pujol, J., Cardoner, N., Deus, J., Alonso, P., López-Solà, M., Contreras-Rodríguez, O., Real, E., Segalàs, C., Blanco-Hinojo, L., Menchon, J. M., & Soriano-Mas, C. (2013). Brain corticostriatal systems and the major clinical



symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 73(4), 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.006>

Hirose, M., Hirano, Y., Nemoto, K., Sutoh, C., Asano, K., Miyata, H., Matsumoto, J., Nakazato, M., Matsumoto, K., Masuda, Y., Iyo, M., Shimizu, E., & Nakagawa, A. (2017). Relationship between symptom dimensions and brain morphology in obsessive-compulsive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 11(5), 1326-1333. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9611-9>

Hornak, J. P. (1996). *The Basics of MRI*.

Huang, B.-L., Wang, J.-R., Yang, X.-H., Ren, Y.-M., & Guo, H.-R. (2022). A study on diffusion tensor imaging in patients with untreated first-episode obsessive-compulsive disorder. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(2), 1467-1474. <https://doi.org/10.21037/qims-21-682>

IBM Corp. (2019). *How to cite IBM SPSS Statistics or earlier versions of SPSS* [CT742]. <https://www.ibm.com/support/pages/how-cite-ibm-spss-statistics-or-earlier-versions-spss>

Kim, E. J., Pellman, B., & Kim, J. J. (2015). Stress effects on the hippocampus: A critical review. *Learning & Memory*, 22(9), 411-416. <https://doi.org/10.1101/lm.037291.114>

Kubota, Y., Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., Yoshimura, S., Sawada, R., Sakihama, M., & Toichi, M. (2016). Putamen volume correlates with obsessive compulsive characteristics in healthy population. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 249, 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.01.014>

Lafferty, C. K., Yang, A. K., Mendoza, J. A., & Britt, J. P. (2020). Nucleus Accumbens Cell Type- and Input-Specific Suppression of Unproductive Reward Seeking. *Cell Reports*, 30(11), 3729-3742.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.095>

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>





Liu, W., Gan, J., Fan, J., Zheng, H., Li, S., Chan, R. C. K., Tan, C., & Zhu, X. (2019). Associations of cortical thickness, surface area and subcortical volumes with insight in drug-naïve adults with obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*, 24, 102037. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102037>

Liu, W., Gan, J., Fan, J., Zheng, H., Li, S., Chan, R. C., & Zhu., X. (2019). *Associations of cortical thickness, surface area and subcortical volumes withinsight in drug-naïve adults with obsessive-compulsive disorder.* clinical.

Lopez-Sosa, F., Reneses, B., Sanmartino, F., Galarza-Vallejo, A., Garcia-Albea, J., Cruz-Gomez, A. J., Yebra, M., Oliviero, A., Barcia, J. A., Strange, B. A., & Gonzalez-Rosa, J. J. (2021). Nucleus Accumbens Stimulation Modulates Inhibitory Control by Right Prefrontal Cortex Activation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Cerebral Cortex*, 31(5), 2742-2758. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa397>

Lv, D., Ou, Y., Chen, Y., Yang, R., Zhong, Z., Jia, C., Sun, L., Wang, Y., Zhang, G., Sun, Z., Wang, W., Wang, Y., Wang, X., Guo, W., & Li, P. (2020). Increased cerebellar–default-mode network connectivity at rest in obsessive–compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 270(8), 1015-1024. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01070-5>

Manjón, J., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles., M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels.: Spatially Adaptive Non Local Denoising. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 192-203.

Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding SymptomDimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 564-576. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.564>

M.Morgiève, K. N. 'Diaye, S.Fernandez-Vidal, A.-Hc., & LMallet. (2017). *Obsessive-compulsive disorder as seen by those who are confronted with it: A survey of patients, relatives and clinicians* (Número ale).

Monielo, & Udías, J. M. (2014). ¿Qué es el momento angular de una partícula? En *¿Y el espín?* Obtenido de CENTRO NACIONAL DE FÍSICA DE PARTÍCULAS





ASTROPARTÍCULAS Y NUCLEAR. <https://www.i-cpan.es/es/content/%C2%BFqu%C3%A9-es-el-momento-angular-de-una-part%C3%ADcula-%C2%BFy-el-esp%C3%ADn>

Mortier, J. A., Visser, H. A., Balkom, A. J., Megen, H. J., Hoogendoorn, A. W., Glas, G., & Oppen., P. v. (2019). Examining the factor structure of the self-report Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist. *Psychiatry Research*, 299-305.

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 in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.002>

Nakamae, T., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Yamada, K., Kubota, M., Miyata, J., & Fukui, K. (2012). Reduced cortical thickness in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 37(1), 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.01.001>

Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(8), 587-605. <https://doi.org/10.1111/pcn.12195>

Nakamae, T., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Yamada, K., Kubota, M., & Fukui., K. (2012). *Reduced cortical thickness in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder*. Elsevier.

Narayanaswamy, J. C., Jose, D., Kalmady, S. V., Agarwal, S. M., Venkatasubramanian, G., & Janardhan Reddy, Y. C. (2016a). Cerebellar volume deficits in medication-naïve obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 164-168. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.07.005>

Narayanaswamy, J. C., Jose, D., Kalmady, S. V., Agarwal, S. M., Venkatasubramanian, G., & Janardhan Reddy, Y. C. (2016b). Cerebellar volume



deficits in medication-naïve obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 164-168. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.07.005>

Nicolini, H., Salin-Pascual, R., Cabrera, B., & Lanzagorta, N. (2017). Influence of Culture in Obsessive-compulsive Disorder and Its Treatment. *Current Psychiatry Reviews*, 285-292.

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 and Clinical Neurosciences*, 69(7), 411-421. <https://doi.org/10.1111/pcn.12269>

Pan American Health Organization. (2017). Pan American Health Organization. *Obtenido de Mental health in the Americas*. <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?tag=obsessive-compulsive-disorder>

Pauls, D. L., & A, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: An integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 410-424.

Peng, Z., Li, G., Shi, F., Shi, C., Yang, Q., Chan, R. C. K., & Shen, D. (2015). Cortical asymmetries in unaffected siblings of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(3), 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.10.005>

Picó-Pérez, M., Moreira, P. S., de Melo Ferreira, V., Radua, J., Mataix-Cols, D., Sousa, N., Soriano-Mas, C., & Morgado, P. (2020a). Modality-specific overlaps in brain structure and function in obsessive-compulsive disorder: Multimodal meta-analysis of case-control MRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 112, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.033>

Picó-Pérez, M., Moreira, P. S., de Melo Ferreira, V., Radua, J., Mataix-Cols, D., Sousa, N., Soriano-Mas, C., & Morgado, P. (2020b). Modality-specific overlaps in brain structure and function in obsessive-compulsive disorder: Multimodal meta-analysis of case-control MRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.033>



- Piras, F., Piras, F., Chiapponi, C., Girardi, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015a). Widespread structural brain changes in OCD: A systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *62*, 89-108. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.016>
- Piras, F., Piras, F., Chiapponi, C., Girardi, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015b). Widespread structural brain changes in OCD: A systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *62*, 89-108. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.016>
- Rao, S., Raveendranathan, D., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J. C., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. J. (2018). Hippocampus volume alterations and the clinical correlates in medication naïve obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *236*, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.048>
- Reess, T. J., Rus, O. G., Gürsel, D. A., Schmitz-Koep, B., Wagner, G., Berberich, G., & Koch, K. (2018). Association between hippocampus volume and symptom profiles in obsessive–compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*, *17*, 474-480. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.006>
- Richter, P. M. A., & Ramos, R. T. (2018). *Obsessive-Compulsive Disorder*. 17.
- Rinck, P. A. (2016). *MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE*. BoD.
- Rizzo, G., Milardi, D., Bertino, S., Basile, G. A., Di Mauro, D., Calamuneri, A., Chillemi, G., Silvestri, G., Anastasi, G., Bramanti, A., & Cacciola, A. (2018). The Limbic and Sensorimotor Pathways of the Human Amygdala: A Structural Connectivity Study. *Neuroscience*, *385*, 166-180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.05.051>
- Robbins, T. W., Vagh, M. M., & Banca, P. (2019). *Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects*. Elsevier.
- Rotge, J.-Y., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Jaafari, N., Allard, M., Aouizerate, B., & Burbaud, P. (2010). Gray Matter Alterations in Obsessive–Compulsive Disorder: An Anatomic Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, *35*(3), 686-691. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.175>



- Rus, O. G., Reess, T. J., Wagner, G., Zaudig, M., Zimmer, C., & Koch, K. (2017). Structural alterations in patients with obsessive-compulsive disorder: A surface-based analysis of cortical volume, surface area and thickness. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 42(6), 395-403. <https://doi.org/10.1503/jpn.170030>
- Russo, M., Naro, A., Mastroeni, C., Morgante, F., Terranova, C., Muscatello, M. R., Zoccali, R., Calabrò, R. S., & Quartarone, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: A “sensory-motor” problem? *International Journal of Psychophysiology*, 92(2), 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.007>
- Ryan, S. (2007). *Snell Neuroanatomía Clínica* (E. S. Ryan, Ed.).
- Sakai, Y., Narumoto, J., Nishida, S., Nakamae, T., Yamada, K., Nishimura, T., & Fukui, K. (2011). Corticostriatal functional connectivity in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 26(7), 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.005>
- Santamaría, A. Z., Vargas, S., Arango, S., & Uribe, R. (2017). *Brain Asymmetry: Diagnostic Approach*. 28(1), 4636-4642.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). FUNCTIONAL NEUROIMAGING AND THE NEUROANATOMY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563-586. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7)
- Secretaría de Salud. (2016). *Casi el total de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo se recuperan*. Obtenido de Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/casi-el-total-de-pacientes-con-trastorno-obsesivo-compulsivo-se-recuperan#:text=Entre%201.5%20y%205%20por%20ciento%20de%20la%20poblaci%C3%B3n%20lo%20padece.&text=En%20M%C3%A9xico%20entre%201.5%20y,Trastorno%20Obsesivo%20C>
- Seitz, J., Trinh, S., Kogel, V., & Beyer, C. (2021). Brain Volume Loss, Astrocyte Reduction, and Inflammation in Anorexia Nervosa. *Advances in Neurobiology*, 26, 283-313. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-77375-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-77375-5_12)



- Shi, Y.-W., Yoo, S. Y., Lee, J. K., Ha, T. H., JinLee, K., Lee, J. M., & Kwon., J. S. (2007). Cortical Thinning in Obsessive Compulsive Disorder. *Human Brain Mapping*, 1128-1135.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Avances en el análisis e implementación de imágenes de RM funcionales y estructurales como FSL. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, 208-219.
- Steenwijk, M. D., Geurts, J. J. G., Daams, M., Tijms, B. M., Wink, A. M., Balk, L. J., Tewarie, P. K., Uitdehaag, B. M. J., Barkhof, F., Vrenken, H., & Pouwels, P. J. W. (2016). Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*, 139(1), 115-126. <https://doi.org/10.1093/brain/awv337>
- Stein, D. J., Costa, D. L., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C., Shavitt, R. G., & Simpson., H. B. (2019). Obsessive–compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413-434. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>
- Talati, A., Pantazatos, S. P., Hirsch, J., & Schneier, F. (2015). A pilot study of gray matter volume changes associated with paroxetine treatment and response in social anxiety disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231(3), 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.01.008>
- Tan, L., Fan, Q., You, C., Wang, J., Dong, Z., Wang, X., Chen, K., Xiao, Z., & Jiang, K. (2013). Structural changes in the gray matter of unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study. *Neuroscience Bulletin*, 29(5), 642-648. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1370-7>
- Tang, W., Zhu, Q., Gong, X., Zhu, C., Wang, Y., & Chen, S. (2016). Cortico-striato-thalamo-cortical circuit abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric and fMRI study of the whole brain. *Behavioural Brain Research*, 313, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.004>



- Valverde, F. (2002). *Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex*. REVISTA DE NEUROLOGÍA.
- Volkmar, F. R., & Greenough, W. T. (1972). Rearing Complexity Affects Branching of Dendrites in the Visual Cortex of the Rat. *Science*, 176(4042), 1445-1447. <https://doi.org/10.1126/science.176.4042.1445>
- Wilson, C. S., & Mongin, A. A. (2018). Chapter Eleven—Cell Volume Control in Healthy Brain and Neuropathologies. En I. Levitane, E. Delpire, & H. Rasgado-Flores (Eds.), *Current Topics in Membranes* (Vol. 81, pp. 385-455). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2018.07.006>
- Xu, T., Zhao, Q., Wang, P., Fan, Q., Chen, J., Zhang, H., Yang, Z., Stein, D. J., & Wang, Z. (2019). Altered resting-state cerebellar-cerebral functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 49(7), 1156-1165. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001915>
- Yoo, S. Y., Roh, M.-S., Choi, J.-S., Kang, D.-H., Ha, T. H., Lee, J.-M., Kim, I. Y., Kim, S. I., & Kwon, J. S. (2008). Voxel-Based Morphometry Study of Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Korean Medical Science*, 23(1), 24-30. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.1.24>
- Zhang, H., Wang, B., Li, K., Wang, X., Li, X., Zhu, J., Zhao, Q., Yang, Y., Lv, L., Zhang, M., & Zhang, H. (2019a). Altered Functional Connectivity Between the Cerebellum and the Cortico-Striato-Thalamo-Cortical Circuit in Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2019.00522>
- Zhang, H., Wang, B., Li, K., Wang, X., Li, X., Zhu, J., Zhao, Q., Yang, Y., Lv, L., Zhang, M., & Zhang, H. (2019b). Altered Functional Connectivity Between the Cerebellum and the Cortico-Striato-Thalamo-Cortical Circuit in Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 522. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00522>
- Zhang, L., Hu, X., Li, H., Lu, L., Li, B., Hu, X., Bu, X., Tang, S., Tang, W., Liu, N., Yang, Y., Gong, Q., & Huang, X. (2019). Characteristic alteration of subcortical



nuclei shape in medication-free patients with obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*, 24, 102040. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102040>

Zhang, L., Hu, X., Lu, L., Li, B., Hu, X., Bu, X., Li, H., Tang, S., Yang, Y., Roberts, N., Sweeney, J. A., Gong, Q., & Huang, X. (2019). Abnormalities of hippocampal shape and subfield volumes in medication-free patients with obsessive–compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 40(14), 4105-4113. <https://doi.org/10.1002/hbm.24688>

Zhou, C., Xu, J., Ping, L., Zhang, F., Chen, W., Shen, Z., Jiang, L., Xu, X., & Cheng, Y. (2018). Cortical thickness and white matter integrity abnormalities in obsessive–compulsive disorder: A combined multimodal surface-based morphometry and tract-based spatial statistics study. *Depression and Anxiety*, 35(8), 742-751. <https://doi.org/10.1002/da.22758>



## APÉNDICE

### 1. RESULTADOS DE PRUEBAS T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (CONTROLES Y PACIENTES TOC SIN MEDICAMENTOS)

	<b>Controles (n=23)</b>	<b>Pacientes (n=23)</b>			
	<b>M(DE)</b>	<b>M(DE)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>d</b>
Corteza cerebelar izquierda	53481.62 (4182.13)	52506.48 (4965.25)	0.72	.475	0.212
Tálamo izquierdo	8199.68 (953.37)	7988.86 (996.56)	0.733	.467	0.216
Caudado izquierdo	3896.38 (537.33)	3547.82 (415.27)	2.462	.018	0.726
Putamen izquierdo	5413.34 (670.16)	5070.23 (502.07)	1.965	.056	0.579
Globo pálido izquierdo	1989.46 (180.24)	1955.27 (233.35)	0.556	.581	0.164
Hipocampo izquierdo	4178.96 (337.90)	4255.58 (321.05)	-0.788	.435	0.232
Amígdala izquierda	1562.16 (188.67)	1559.75 (154.18)	0.047	.962	0.014
Accumbens izquierdo	539.32 (126.07)	613.84 (77.92)	-2.411	.02	0.711
Corteza cerebelar derecha	53485.93 (4241.13)	52400.01 (4857.89)	0.808	.424	0.238
Tálamo derecho	7465.37 (889.86)	7381.68(1011.78)	0.298	.767	0.088
Putamen derecho	5389.63 (553.74)	5118.30 (546.38)	1.673	.101	0.493
Globo pálido derecho	1983.86 (272.40)	1946.43 (202.88)	0.529	.6	0.156
Amígdala derecha	1708.44 (205.45)	1678.82 (172.54)	0.529	.599	0.156
Accumbens derecho	628.10 (90.28)	601.91 (77.82)	1.054	.298	0.311
Corteza cerebral izquierda	251446.68 (22856.64)	240709.88 (24049.68)	1.552	.128	0.458
Corteza cerebral derecha	249197.48 (22077.55)	240461.99 (23869.64)	1.288	.204	0.38
Corteza cerebral total	500644.16 (44820.40)	481171.88 (47860.13)	1.424	.161	0.42
Sustancia gris total	669760.86 (52980.67)	646466.18 (59715.75)	1.399	.169	0.413

### 2. RESULTADOS DE PRUEBAS A U DE MANN-WHITNEY PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (CONTROLES Y PACIENTES CON TOC SIN MEDICAMENTOS).

	<b>Controles (n=23)</b>	<b>Pacientes (n=23)</b>			<b>g de</b>
	<b>Mdn (Rango)</b>	<b>Mdn (Rango)</b>	<b>U</b>	<b>P</b>	<b>Hedges</b>
Caudado derecho	3886.50(2366)	3760.80 (1585.20)	199	.15	0.555
Hipocampo derecho	4325.60 (1540.10)	4236.60 (1339.30)	254	.818	0.048
Sustancia gris subcortical	59204(15233)	58497 (18849)	221.5	.345	0.284



### 3. RESULTADOS DE PRUEBAS T PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (PACIENTES TOC LAVADORES Y REVISORES SIN MEDICAMENTO)

	Lavadores (n=10)		Revisores (n=13)		t	p	d
	M(DE)	M(DE)	M(DE)	M(DE)			
Corteza cerebelar izquierda	54354.84	(4347.96)	51084.67	(5097.34)	1.62	.12	.68
Tálamo izquierdo	8286.82	(864.20)	7759.67	(1062.88)	1.27	.21	.53
Caudado izquierdo	3561.54	(439.11)	3537.27	(413.83)	0.13	.89	.057
Putamen izquierdo	5244.08	(448.53)	4936.5	(516.43)	1.49	.14	.63
Globo pálido izquierdo	1914.07	(179.20)	1986.97	(270.63)	-0.73	.47	.30
Hipocampo izquierdo	4337.09	(354.54)	4192.88	(291.39)	1.07	.29	.45
Amígdala izquierda	1573.71	(184.67)	1549.01	(133.10)	0.37	.71	.15
Accumbens izquierdo	596.64	(106.83)	627.08	(46.19)	-0.92	.36	.38
Corteza cerebelar derecha	54379.56	(4033.70)	50877.28	(5028.37)	1.79	.08	.75
Tálamo derecho	7542.41	(862.97)	7258.05	(1131.44)	0.6	.51	.27
Caudado derecho	3698.33	(514.04)	3720.76	(410.51)	-0.11	.90	.04
Putamen derecho	5247.18	(406.54)	5019.16	(631.55)	0.99	.33	.41
Globo pálido derecho	1943.05	(197.33)	1949.03	(215.03)	-0.06	.94	.02
Hipocampo derecho	4347.79	(351.45)	4362.45	(412.13)	-0.09	.92	.03
Amígdala derecha	1745.89	(179.50)	1627.23	(154.22)	1.70	.10	.71
Accumbens derecho	611.46	(70.63)	594.56	(85.02)	0.50	.61	.21
Corteza cerebral izquierda	247533.04	(21994.54)	235461.30	(25078.22)	1.20	.24	.5
Corteza cerebral derecha	247494.50	(21874.81)	235052.37	(24754.06)	1.25	.22	.52
Corteza cerebral total	495027.54	(43791.32)	470513.68	(49780.65)	1.23	.23	.51
Sustancia gris subcortical total	60477.8	(4660.09)	58623.61	(5449)	0.86	.39	.36
Sustancia gris total	665335.54	(51684.17)	631951.29	(63318.44)	1.35	.19	.57

#### 4. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN SIN FÁRMACOS)

	Controles (n=23)		Lavadores (n=10)		Revisores (n=13)		F	p	f	1-β
	M(DE)	(DE)	M(DE)	(DE)	M(DE)	(DE)				
Corteza cerebelar izquierda	52876.70	(757.19)	53610.28	(1141.24)	52563.22	(1038.61)	0.45	0.63	.14	.12
Tálamo izquierdo	8154.07	(159.34)	8312.94	(240.15)	7902.92	(218.56)	0.82	0.44	.19	.19
Caudado izquierdo	3830.59	(97.94)	3531.49	(147.61)	3655.75	(134.34)	0.34	0.70	.12	.10
Putamen izquierdo	5361.64	(117.44)	5243.03	(177.01)	5018.23	(161.09)	0.25	0.77	.11	.09
Globo pálido izquierdo	1973.11	(38.21)	1922.26	(57.60)	2014.17	(52.42)	1.66	0.20	.28	.34
Hipocampo izquierdo	4149.11	(54.16)	4299.65	(81.63)	4275.67	(74.29)	0.1	0.87	.07	.06
Amígdala izquierda	1549.87	(33.77)	1573.27	(50.90)	1570.98	(46.32)	0.54	0.58	.16	.13
Accumbens izquierdo	538.54	(19.466)	590.8	(29.33)	641.54	(26.70)	1.09	0.015	.5	.84
Corteza cerebelar derecha	52889.10	(736.01)	53645.10	(1109.32)	52356.96	(1009.56)	0.76	0.47	.19	.17
Tálamo derecho	7419.47	(162.57)	7539.91	(245.03)	7419.13	(222.99)	0.83	0.44	.19	.19
Caudado derecho	3934.63	(106.40)	3693.68	(160.37)	3841.33	(145.94)	0.88	0.42	.2	.2
Putamen derecho	5338.81	(111.13)	5206.82	(167.50)	5136.52	(152.44)	0.10	0.9	.07	.06
Globo pálido derecho	1956.88	(44.57)	1956.90	(67.18)	1995.12	(61.14)	1.74	0.18	.28	.36
Hipocampo derecho	4292.13	(61.64)	4289.48	(92.90)	4472.46	(84.55)	0.54	0.58	.16	.13
Amígdala derecha	1698.19	(34.17)	1744.17	(51.51)	1648.52	(46.88)	1.34	0.272	.25	.28
Accumbens derecho	625.77	(15.38)	606.03	(23.18)	608.85	(21.09)	5.58	0.708	.13	.11
Corteza cerebral izquierda	248666.41	(2465.27)	243966.36	(3715.68)	243276.02	(3381.52)	2.25	0.117	.32	.45
Corteza cerebral derecha	246340.89	(2366.41)	243951.73	(3566.67)	243006.22	(3245.91)	1.96	0.153	.3	.4
Corteza cerebral total	495007.31	(4788.68)	487918.09	(7217.53)	486282.25	(6568.45)	2.12	0.132	.31	.43
Sustancia gris subcortical total	60275.71	(715.89)	60272.78	(1079)	59861.05	(981.96)	0.58	0.564	.16	.14
Sustancia gris total	662424.12	(5479.60)	656632.43	(8258.89)	651807.18	(7516.16)	1.81	0.176	.29	.37

5. CORRELACIÓN PARCIAL ENTRE VOLUMEN E ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN SIN MEDICACIÓN, AJUSTADA A EDAD, GÉNERO Y VOLUMEN TOTAL INTRACRANEAL ESTIMADO.

Variable	Correlación
Corteza cerebelar izquierda	-0.098
Tálamo izquierdo	-0.136
Caudado izquierdo	-0.020
Putamen izquierdo	-0.196
Globo pálido izquierdo	0.064
Hipocampo izquierdo	0.005
Amígdala izquierda	0.020
Accumbens izquierdo	-0.003
Corteza cerebelar derecha	-0.116
Tálamo derecho	-0.107
Caudado derecho	-0.047
Putamen derecho	0.098
Globo pálido derecho	0.001
Hipocampo derecho	0.210
Amígdala derecha	-0.147
Accumbens derecho	0.146
Corteza cerebral izquierda	0.433
Corteza cerebral derecha	0.437
Corteza cerebral total	0.438
Sustancia gris subcortical total	-0.017
Sustancia gris total	0.336

**Nota:** \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$

## 6. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON DIMENSIÓN DE LAVADO Y REVISIÓN)

	Controles (n=39)		Lavadores (n=13)		Revisores (n=20)		F	p	f	1-β
	M(DE)	(DE)	M(DE)	(DE)	M(DE)	(DE)				
Corteza cerebelar izquierda	54453.26	(646.99)	53514.9	(1071.68)	54048.09	(926.96)	0.27	0.76	.08	.09
Tálamo izquierdo	8103.54	(121.81)	8129.65	(201.77)	8170.47	(174.52)	0.04	0.957	.03	.05
Caudado izquierdo	3790.74	(73.21)	3568.74	(121.26)	3629.26	(104.89)	1.42	0.249	.2	.32
Putamen izquierdo	5365.03	(92.83)	5103.49	(153.77)	5100.69	(133.01)	1.62	0.204	.22	.36
Globo pálido izquierdo	1967.46	(29.40)	1892.97	(48.71)	2032.7	(42.136)	2.41	0.098	.27	.51
Hipocampo izquierdo	4212.61	(60.77)	4297.62	(100.67)	4280.92	(87.075)	0.32	0.724	.1	.1
Amígdala izquierda	1598.86	(31.12)	1592.43	(51.55)	1563.87	(44.58)	0.19	0.826	.07	.08
Accumbens izquierdo	549.4	(16.80)	602.01	(27.83)	629.3	(24.07)	3.55	0.034	.33	.69
Corteza cerebelar derecha	54501.2	(651.4)	53698.75	(1078.98)	53713.12	(933.28)	0.3	0.741	.09	.1
Tálamo derecho	7385.34	(121.51)	7503.46	(201.28)	7536.25	(174.1)	0.26	0.771	.08	.04
Caudado derecho	3911.78	(79.39)	3745.12	(131.50)	3780.9	(113.74)	0.71	0.492	.14	.18
Putamen derecho	5290.61	(90.88)	5086.49	(150.54)	5212.62	(130.21)	0.65	0.523	.14	.16
Globo pálido derecho	1956.38	(35.26)	1892.2	(58.41)	2013.91	(50.52)	1.27	0.287	.19	.29
Hipocampo derecho	4337.4	(58.5)	4339.59	(96.9)	4448.79	(83.81)	0.59	0.553	.13	.15
Amígdala derecha	1762.55	(28.16)	1749.54	(46.65)	1665.08	(40.35)	1.85	0.165	.23	.4
Accumbens derecho	625.24	(13.69)	622.52	(22.68)	612.31	(19.61)	0.13	0.875	.06	.07
Corteza cerebral izquierda	249136.12	(2012.42)	247652.9	(3333.37)	245562.94	(2883.24)	0.46	0.633	.11	.13
Corteza cerebral derecha	246801.07	(1973.45)	247401.88	(3268.82)	244778.25	(2827.41)	0.22	0.799	.08	.08
Corteza cerebral total	495937.19	(3957.84)	495054.78	(6555.78)	490341.19	(5670.5)	0.3	0.737	.09	.1
Sustancia gris subcortical total	60437.56	(534.47)	59803.54	(885.29)	60545.05	(765.74)	0.24	0.785	.08	.08
Sustancia gris total	666603.71	(4397.67)	663167.77	(7284.31)	659639.88	(6300.66)	0.37	0.692	.1	.11



## 7. ANCOVA (CONTROLES, PACIENTES TOC CON Y SIN FÁRMACO)

	<b>Controles (n=39)</b>		<b>Pacientes sin fármaco (n=28)</b>		<b>Pacientes con fármaco (n=17)</b>		<b>F</b>	<b>p</b>	<b>f</b>	<b>1-β</b>
	<b>M(DE)</b>		<b>M(DE)</b>		<b>M(DE)</b>					
Corteza cerebelar izquierda	54067.18	(669.87)	53473.52	(798.1)	57590.45	(1063.63)	5.12	0.008	.36	.85
Tálamo izquierdo	8122.1	(111.4)	8182.61	(132.73)	8185.24	(176.89)	0.08	0.923	.04	.06
Caudado izquierdo	3776.13	(66.39)	3571.23	(79.1)	3672.97	(105.42)	1.98	0.145	.22	.43
Putamen izquierdo	5395.17	(82.90)	5157.63	(98.77)	5171.04	(131.63)	2.07	0.133	.23	.45
Globo pálido izquierdo	1983.39	(28.89)	1968.97	(34.42)	1954.46	(45.87)	0.15	0.859	.06	.07
Hipocampo izquierdo	4225.69	(60.1)	4287.93	(71.61)	4292.12	(95.44)	5.92	0.004	.08	.10
Amígdala izquierda	1600.75	(28.8)	1566.21	(34.32)	1555.25	(45.73)	0.45	0.636	.11	.13
Accumbens izquierdo	553.55	(14.9)	597.86	(17.75)	586.2	(23.65)	1.3	0.277	.22	.43
Corteza cerebelar derecha	54059.44	(694.49)	53144.67	(827.43)	57822.61	(1102.72)	0.25	0.779	.39	.9
Tálamo derecho	7403.89	(114.33)	7573.58	(136.21)	7478.65	(181.53)	0.46	0.628	.11	.13
Caudado derecho	3907.58	(72.63)	3728.71	(86.54)	3792	(115.33)	1.28	0.282	.18	.3
Putamen derecho	5306.61	(83.99)	5221.8	(100.07)	5315.08	(133.37)	1.15	0.322	.08	.09
Globo pálido derecho	1967.75	(33.32)	1951.54	(39.7)	2015.66	(52.91)	1.16	0.318	.11	.13
Hipocampo derecho	4345.46	(55.39)	4388.67	(65.99)	4418.6	(87.94)	0.08	0.922	.08	.1
Amígdala derecha	1763	(26.75)	1690.94	(31.87)	1686.06	(42.48)	2.81	0.066	.23	.44
Accumbens derecho	619.82	(12.42)	619.98	(14.8)	644.09	(19.73)	0.29	0.745	.12	.16
Corteza cerebral izquierda	248183.51	(1915.64)	247807.2	(2282.34)	253494.91	(3041.67)	0.48	0.617	.18	.29
Corteza cerebral derecha	246069.54	(1943.92)	247910.25	(2316.04)	251633.64	(3086.59)	0.28	0.753	.17	.27
Corteza cerebral total	494253.06	(3831)	495717.46	(4564.35)	505128.56	(6082.91)	2	0.142	.17	.27
Sustancia gris subcortical total	60567.22	(503.2)	60253.08	(599.52)	60464.06	(798.98)	1.97	0.145	.04	.06
Sustancia gris total	664193.01	(4326.04)	663648.57	(5154.15)	682267.88	(6868.94)	0.59	0.554	.27	.59

8. CORRELACIÓN PARCIAL ENTRE VOLUMEN E ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE PACIENTES TOC, AJUSTADA A EDAD, GÉNERO, FÁRMACO Y VOLUMEN TOTAL INTRACRANEAL ESTIMADO.

Variable	Severidad
Corteza cerebelar izquierda	-0.243
Tálamo izquierdo	-0.224
Caudado izquierdo	-0.226
Putamen izquierdo	-0.154
Globo pálido izquierdo	-0.061
Hipocampo izquierdo	-0.359*
Amígdala izquierda	-0.186
Accumbens izquierdo	-0.190
Corteza cerebelar derecha	-0.297
Tálamo derecho	-0.128
Caudado derecho	-0.196
Putamen derecho	-0.141
Globo pálido derecho	-0.246
Hipocampo derecho	-0.226
Amígdala derecha	-0.268
Accumbens derecho	-0.124
Corteza cerebral izquierda	0.019
Corteza cerebral derecha	0.031
Corteza cerebral total	0.025
Sustancia gris subcortical total	-0.311
Sustancia gris total	-0.097

Nota: \* $p < .05$ , \*\* $p = .001$ , \*\*\* $p < .001$