



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



Facultad de
Psicología

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

Neuropsicología del Trastorno Obsesivo- Compulsivo y su relación con los lóbulos frontales

Trabajo Final de Grado

Eliana Fernanda Noble Gonzalez

3.846.720-0

Montevideo, 30 de Octubre del 2014

Tutor: Prof. Dr. Sergio Dansilio.

Contenido Temático

Resumen.....	1
Introducción	2
1. El trastorno Obsesivo-Compulsivo.....	3
1.1 Descripción clínica	3
1.2 Criterios diagnósticos.....	6
2. Organización estructural y funcional de la región pre-frontal	7
2.1 Los lóbulos frontales	7
2.2 La corteza pre-frontal	8
2.3 Los circuitos fronto-subcorticales.....	9
Clasificación de los circuitos fronto-subcorticales.	10
Neuroquímica de los circuitos fronto-subcorticales	12
3. El trastorno obsesivo-compulsivo y la región pre-frontal.....	14
3.1 Estudios de Neuroimagen.....	17
3.2 Tratamientos	21
Tratamientos psicofarmacológicos	21
Tratamiento de exposición con prevención de respuesta	23
Neurocirugía psiquiátrica.....	24
4. Hallazgos Neuropsicológicos en el Trastorno obsesivo-compulsivo.....	25
4.1 Habilidades visuoespaciales y visuoespaciales.....	25
Habilidades grafomotoras.....	25
Habilidades de reunión y ensamblado	26
4.2 Memoria no verbal.	27
4.3 Funciones ejecutivas.....	28
Evaluación de las Funciones ejecutivas.....	30
Disfunción ejecutiva en el Trastorno obsesivo-compulsivo	32
Conclusión	37
Bibliografía.....	39

Resumen

El trastorno obsesivo-compulsivo no es una enfermedad reciente, pero ha ido despertando la atención de forma considerable, tanto de clínicos como de investigadores en los últimos años.

Las investigaciones neurocientíficas más actuales intentan demostrar que existe una alteración de los lóbulos frontales en personas con este trastorno, lo cual explicaría aspectos de la sintomatología clínica presente y los déficits cognitivos que lo acompañan.

Es por lo mencionado que este trabajo se centrará en indagar en primer lugar aspectos neuroanatómicos de los lóbulos frontales y la región pre-frontal para luego resaltar aquellas estructuras relacionadas con esta patología. Finalmente se detallarán aquellos aspectos neuropsicológicos vinculados con el trastorno, mediante el análisis de diversas investigaciones.

Palabras claves: Trastorno obsesivo-compulsivo, Neuropsicología, Lóbulos frontales, Corteza pre-frontal, Funciones ejecutivas.

Introducción

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una patología psiquiátrica de carácter crónico y se define de acuerdo al Manual Diagnóstico y estadístico (DSM-5, 2013) como un trastorno caracterizado por la presencia de obsesiones o compulsiones de carácter recurrente, suficientemente graves como para provocar pérdidas de tiempo significativas (más de una hora al día), un evidente deterioro de la actividad general (interferencia en el ámbito laboral, académico y/o social) y un malestar clínicamente significativo.

Diversos estudios sugieren que existe evidencia de un déficit a nivel cognitivo en personas con TOC, principalmente se ha observado una alteración en las funciones ejecutivas y la memoria, que surgiría como un problema intermedio entre las alteraciones neurobiológicas y las manifestaciones clínicas del trastorno. Hasta la actualidad, la etiología exacta es desconocida aunque existen diversas teorías que plantean como causas, disfunción en los lóbulos frontales, ganglios basales y principalmente alteraciones en los circuitos fronto-subcorticales (Rapoport, 1992, Andrés-Perpiñá, et al., 2002, Miller & Cummings, 2007).

El presente trabajo tiene como objetivo describir aspectos generales de la sintomatología clínica del TOC. Indagar y profundizar acerca de su relación con el funcionamiento de los lóbulos frontales a través de una lectura crítica de la bibliografía relacionada a la temática y de diversas investigaciones científicas actuales. Se pretende considerar principalmente aquellas investigaciones que incluyen en sus explicaciones el funcionamiento neuropsicológico del TOC y la relación de los déficits cognitivos con la zona pre-frontal y sus conexiones.

1. El trastorno Obsesivo-Compulsivo

1.1 Descripción clínica

En la reciente quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el TOC deja de estar incluido dentro de los trastornos de ansiedad y pasa a formar parte de una categoría nueva e independiente denominada “Trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos relacionados” justificando su carácter distintivo. De todas formas el orden secuencial de estos capítulos refleja la cercana relación entre ellos.

En el nuevo capítulo del trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos relacionados se encuentran los apartados clásicos del TOC y se añaden dos cuadros clínicos nuevos: el trastorno de acumulación, (que era solo un síntoma del TOC en la versión anterior, DSM-IV-TR, 2002) y el trastorno de excoriación (arrancarse compulsivamente la piel). Por otro lado se incluye al trastorno dismórfico corporal y la tricotilomanía, que se encontraban en el apartado de trastornos de somatización y de control de los impulsos, respectivamente.

El DSM-5 (2013), define al TOC como un trastorno que se caracteriza esencialmente por obsesiones y/o compulsiones que se presentan de forma recurrente y son lo suficientemente graves como para causar un intenso malestar, gran pérdida de tiempo o una interferencia significativa en la rutina habitual del individuo, en el funcionamiento profesional, en las actividades sociales habituales o en sus relaciones con los demás (Ver Tabla 1).

Las obsesiones se definen como ideas, pensamientos, impulsos o imágenes de carácter intrusivo que se le imponen en la conciencia del sujeto contra su voluntad y se presentan de forma persistente generando grandes niveles de ansiedad.

Las compulsiones son conductas conscientes, estandarizadas y repetitivas (p.ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, etc.) o actos mentales (p.ej., rezar, contar, etc.) que resultan excesivas y cuyo propósito es prevenir o aliviar la ansiedad causada por una obsesión o algún suceso o situación negativa.

Estos síntomas surgen con mayor frecuencia en la primera etapa de la edad adulta, aproximadamente a los 20 años, sin embargo también existen evidencias de inicios en la adolescencia y niñez. En adultos el TOC está asociado a diferentes trastornos: trastornos de ansiedad (ataques de pánico, ansiedad social, ansiedad generalizada y fobia específica) y el trastorno depresivo mayor que es el que aparece con más frecuencia (APA, 2013).

Según Kaplan & Sadock (2009) las obsesiones y compulsiones pueden presentarse de forma heterogénea tanto en adultos, niños como adolescentes. Los síntomas de un paciente pueden cambiar con el tiempo, aunque estos autores plantean que el TOC presenta cuatro patrones sintomáticos:

- Contaminación. Se caracteriza por la obsesión a la contaminación y suele ir acompañada por el lavado o por la conducta de evitación compulsiva de objetos supuestamente contaminados (p.ej., personas que temen salir de su casa por miedo a ser contaminados por agentes patógenos del ambiente o sujetos que se lavan excesivamente las manos). Usualmente este tipo de sujetos realizan consultas a Dermatólogos por la preocupación en sus manos agrietadas de tantos lavados, a Odontólogos por sufrir lesiones gingivales debido al exceso del cepillado dental, antes que dirigirse a un Psiquiatra.
- Duda patológica. Duda seguida por conductas compulsivas de comprobación (p.ej., personas que olvidan cerrar la puerta o cerrar la llave del horno y comprueban de forma reiterada y repetitiva si este acto fue llevado a cabo o no).
- Pensamientos intrusivos. Es la existencia de obsesiones sin la presencia de compulsiones. Por lo general estas obsesiones son de carácter sexual o agresivo.
- Simetría. Es la necesidad de poner determinados objetos en orden de simetría o en un lugar preciso provocando que la persona dedique demasiadas horas a este acto antes de pasar a otra tarea.

Kaplan & Sadock (1989) plantean como ejemplo el caso de un hombre de 32 años empleado de una fábrica de aparatos electrónicos que desarrolló el siguiente ritual: antes de poder soldar una pieza con otra debía golpear el banco del trabajo tres veces con su mano izquierda y tres veces con la derecha, dando tres patadas al suelo, primero con el pie izquierdo y luego con el derecho. Mientras llevaba a cabo estas

acciones su rendimiento laboral comenzó a tener atrasos, pero pudo continuar con su trabajo, sin embargo empezaron a surgir dudas en su mente. Después de completar la secuencia de golpeteos y patadas comenzó a preguntarse a sí mismo, ¿Lo hice exactamente?, ¿Seguro que he golpeado tres veces?, ¿Empecé realmente con el pie izquierdo? En forma de respuesta a estas preguntas, el sujeto tenía que repetir este ritual para asegurarse que lo hacía a la perfección; pero cuanto más lo realizaba, mayores eran sus dudas. Al poco tiempo, casi toda su jornada laboral resultaba ocupada por estos rituales, por lo que se vio obligado a abandonar su trabajo.

Si estos rituales no son llevados a cabo de forma exacta producen altos niveles de ansiedad y provocan que la persona deba asegurarse diariamente haber hecho todos estos pasos de forma adecuada para poder seguir con otras tareas. Este tipo de conductas pueden presentarse en varias situaciones del día (antes de acostarse, al despertarse, antes de salir a la calle, etc.) causando grandes pérdidas de tiempo y afectando gradualmente la calidad de vida del sujeto (Kaplan & Sadock, 1989).

Uno de los instrumentos clínicos confiables que tiene como fin detectar la sintomatología de este trastorno y su variación a lo largo de la enfermedad, es la denominada escala Yale-Brown (Y-BOCS) creada por Goodman et al. (1989).

Esta escala no está diseñada para realizar diagnósticos, su objetivo es cuantificar la sintomatología de los pacientes y supervisar su respuesta a los tratamientos. Evalúa la ocurrencia de obsesiones, compulsiones y conductas de evitación, agrupadas por categorías y grado de interferencia de cada una de ellas con su bienestar y funcionamiento cotidiano, señalando el grado en que se evitan ciertas actividades debido a las obsesiones o al miedo a tener que realizar compulsiones. Consta de 10 ítems, 5 reactivos para calificar la intensidad de las obsesiones y 5 reactivos para calificar la intensidad de las compulsiones. Cada ítems se puntúa en una escala de cinco puntos desde cero (el más leve) hasta cuatro (el más severo) de manera que el puntaje total de Y-BOCS varía de cero a cuarenta (puntuación total: leve: 8-15; moderada: 16-23; grave: 24-31; muy grave: 31-40) (Goodman et al., 1989, Nicolini et al., 1996).

Este instrumento es fundamental en la evaluación del TOC ya que otorga una medida de la severidad de los síntomas independientemente del contenido, es sensible a los cambios del tratamiento y permite realizar comparaciones con otras investigaciones (Leal-Carcedo & Cano-Vindel, 2008).

1.2 Criterios diagnósticos

Tabla 1. Criterios del DSM-5 (2013) para el diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo

<p>A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:</p> <p>Las obsesiones se definen por (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causan ansiedad o malestar importante.2. El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión). <p>Las compulsiones se definen por (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Comportamientos (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida.2. El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos <p>B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p> <p>C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica.</p> <p>D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental.(p. ej., preocupaciones excesivas, como en el trastorno de ansiedad generalizada; preocupación por el aspecto, como en el trastorno dismórfico corporal; dificultad de deshacerse o renunciar a las posesiones, como en el trastorno de acumulación; arrancarse el pelo, como en la tricotilomanía(trastorno de arrancarse el pelo); rascarse la piel, como en el trastorno de excoiación (rascarse la piel); estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados; comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos alimentarios; problemas con sustancias o con el juego, como en los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad; impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafilicos; impulsos, como en los trastornos perturbadores, del control de los impulsos y de la conducta; rumiaciones de culpa, como en el trastorno de depresión mayor; inserción de pensamientos o delirios, como en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; o patrones de comportamiento repetitivo, como en los trastornos del espectro del autismo).</p> <p><i>Especificar si:</i></p> <p>Con introspección buena o aceptable: El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.</p> <p>Con poca introspección: El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.</p> <p>Con ausencia de introspección/con creencias delirantes: El sujeto está completamente convencido de que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son ciertas. ¹</p>
--

¹ (Extraído de Asociación Americana de Psiquiatría, 2013)

2. Organización estructural y funcional de la región pre-frontal

2.1 Los lóbulos frontales

Los lóbulos frontales ocupan un tercio de la corteza cerebral, constituyendo aproximadamente el 30% de la corteza total en el humano (Fuster, 2002, Miller & Cummings, 2007). La masa de la corteza que forma parte de los lóbulos frontales puede dividirse en 3 regiones: la corteza motora ubicada delante del surco central encargada de los movimientos esqueléticos elementales, la corteza pre-motora ubicada por delante de la corteza motora, encargada de organización y coordinación de movimientos y la corteza pre-frontal que es una región más compleja en cuanto a su funcionalidad. Esta región ocupa la mitad del lóbulo frontal y controla los procesos cognitivos de modo que selecciona los movimientos apropiados en el momento y lugar concreto, organizando de esta forma la conducta (Luria, 1979, Kolb & Whishaw, 2006, Miller & Cummings, 2007).

Diversas investigaciones afirman que el funcionamiento ejecutivo está significativamente relacionado con el funcionamiento de los lóbulos frontales del cerebro (Stuss & Alexander, 2000). Lopera (2008) plantea que la mayoría de los aspectos claves de las funciones ejecutivas se pueden identificar como funciones que han sido tradicionalmente relacionadas con los lóbulos frontales y especialmente con las regiones pre-frontales de los mismos.

En definitiva los lóbulos frontales intervienen en la integración de la información del medio externo, interno y de los estados emocionales. Es gracias a ellos que se cumplen muchas de las funciones y capacidades que diferencian a la especie humana del resto de los seres vivos. La motivación, la iniciativa, la atención, la memoria, el lenguaje, la conducta motora, la posibilidad de planificar u organizar situaciones complejas o la capacidad de comprender los estados mentales de otras personas son sólo algunos de los aspectos cotidianos en los que la participación de estos lóbulos resulta fundamental (Jódar-Vicente, 2004, Miller & Cummings 2007).

2.2 La corteza pre-frontal

La corteza pre-frontal cuenta con distintas divisiones citoarquitectónicas y funcionales (Ver Figura 1): la región Basal-medial, la región Dorsolateral y la región Orbitofrontal (Stuss & Benson, 1984, Stuss & Knight, 2002, Stuss & Floden, 2003).

- La región frontal Dorsolateral (DL) comprende las áreas de Brodmann 9-12, 46,47. Esta región hace posible la codificación mental de la información para formar planes, conceptos y así elegir entre lo que hacer y no hacer (Stuss & Benson, 1984).

Una de las funciones de esta región es regular las acciones complejas, las funciones ejecutivas y la elaboración de estrategias lógicas para la resolución de problemas. Una falla en DL ocasionaría algunas de las características clínicas del TOC como la alteración en la creación de patrones de respuesta y la perseverancia debido a la incapacidad para cambiar de patrón cuando se requiere otra alternativa de respuesta (Tirado, Ricardo-Garcell, Reyes & Lóyzaga, 2007).

- La región medial ubicada en las áreas de Brodmann 9-13, 24,32 (Stuss & Benson, 1984), consta del área suplementaria motora y la corteza del cíngulo anterior, este último está íntimamente relacionado con el comportamiento motivacional por lo que una disfunción en esta región produciría estados apáticos severos de diversas índoles (motor, cognitivo, afectivo, emocional y motivacional) (Miller & Cummings, 2007).

Esta región regula respuestas autonómicas, emocionales y de alerta que son necesarias para el buen funcionamiento conductual, controlando específicamente las respuestas vegetativas asociadas a emociones y a la información proveniente del ambiente que incluya contenido motivacional relevante para el individuo (Valdés & Torrealba, 2006).

- La región Orbitofrontal y más precisamente la zona Ventromediana (VM) incluye las áreas de Brodmann 10-14, 16,47. Esta región de la corteza, particularmente la región Orbitofrontal del hemisferio derecho, constituye la base neural para aquellos comportamientos relacionados con las reglas derivadas de las convenciones sociales., lo que implica que personas con lesiones en este nivel presentan déficit en las habilidades sociales, toma de decisiones impulsiva y falta de empatía (Stuss & Benson, 1984, Miller & Cummings, 2007).

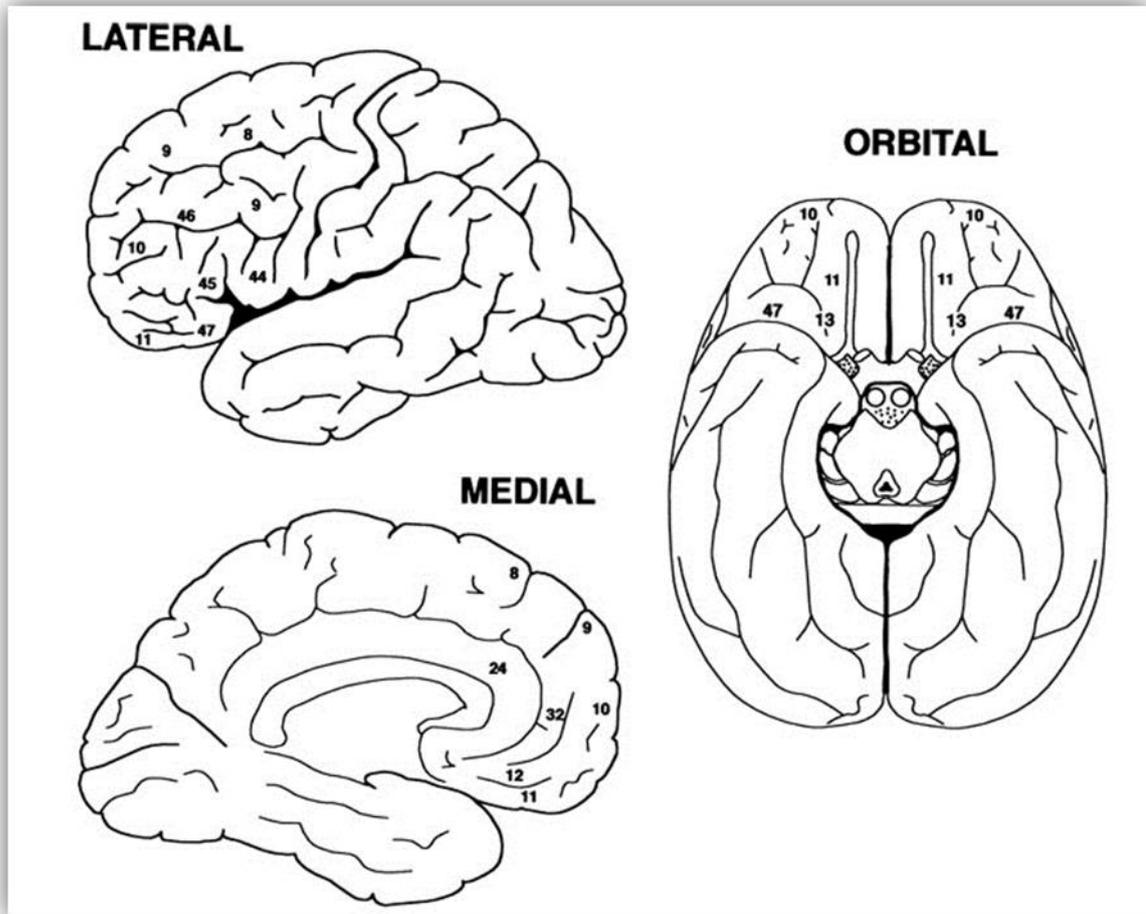


Figura 1. Áreas de la corteza pre-frontal numeradas de acuerdo con el mapa citoarquitectónico de Brodmann.
(Extraído de Fuster, 2002)

2.3 Los circuitos fronto-subcorticales

Las regiones de la corteza mencionadas anteriormente están conectadas con estructuras subcorticales formando una red compleja de circuitos denominados fronto-subcorticales (el circuito motor, el circuito oculomotor, el circuito dorsolateral, el circuito orbitofrontal y el circuito del cíngulo anterior) (Tekin & Cummings, 2002). Estos circuitos son los que proporcionan la base para entender el funcionamiento de los lóbulos frontales (Alexander & Stuss, 2000) permitiendo seleccionar y mantener la actividad en determinadas regiones corticales regulando las actividades motoras, cognitivas, la conducta social y las respuestas emocionales (Catalá-Barceló, 2002).

Clasificación de los circuitos fronto-subcorticales

Existen 5 circuitos fronto-subcorticales que se originan en la corteza pre-frontal y se nombran dependiendo de su sitio de origen (Cummings, 2002).

- Circuito motor: está implicado en funciones motoras generales (Peña-Casanova, 2007) y tiene su origen a partir de neuronas del área suplementaria motora, la corteza pre-motora, la corteza motora y la corteza somatosensorial (Cummings, 2002).
- Circuito oculomotor: se origina en el área 8 de Brodmann y en la corteza parietal superior (Cummings, 2002). Este circuito está implicado en funciones motoras oculares (Peña-Casanova, 2007).
- Circuito pre-frontal dorsolateral: tiene su origen en el área 9 y 10 de Brodmann y en la superficie lateral del lóbulo frontal anterior (Cummings, 2002). Está implicado en funciones cognitivas, principalmente en las funciones ejecutivas (Peña-Casanova, 2007).
- Circuito orbitofrontal: se origina en el área 10 y 11 de Brodmann (Cummings, 2002). Está implicado en funciones conductuales, especialmente relacionado con las emociones y el control de impulsos. Y en él se integran informaciones límbicas, emocionales y afectivas para realizar una acción o para programarla (Peña-Casanova, 2007).
- Circuito del cíngulo anterior: se origina en el área 24 de Brodmann (Cummings, 2002) y está implicado en la motivación y la aplicación de la acción (Peña-Casanova, 2007).

Todos los circuitos están formados por estructuras subcorticales denominadas ganglios basales. Estas estructuras son el principal componente de los circuitos, intervienen en el control motor y en múltiples funciones cognitivas tales como la memoria implícita y procedural (aprendizaje procedimental de movimientos complejos, sobre todo en las habilidades que se adquieren mediante la práctica), la preparación de esquemas de respuestas aprendidas, la memoria de trabajo y la sensibilidad a la recompensa. Lesiones en estas estructuras se relacionan con trastornos del

movimiento y diferentes trastornos cognitivos (Labos, Slachevsky, Fuentes & Manes, 2008).

Los circuitos originan sus proyecciones en la corteza pre-frontal y se dirigen a estructuras subcorticales tales como el cuerpo estriado (caudado, putamen y el estriado ventral), luego se proyectan al globo pálido y la sustancia negra y desde allí se conectan con el tálamo (Catalá-Barceló 2002, Miller & Cummings, 2007) (Ver Figura 2).

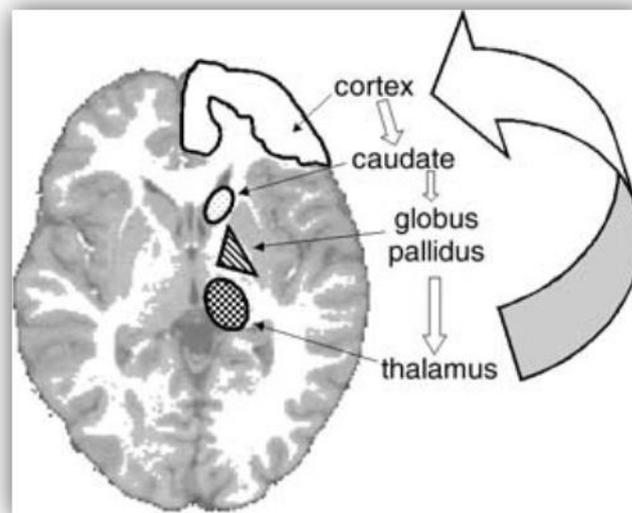


Figura 2. Esquema básico de los circuitos fronto-subcorticales (Extraído de Miller & Cummings, 2007)

El final de cada circuito es la corteza frontal, pasando por las conexiones tálamico-frontales. Cada uno de ellos forma un bucle cerrado, no obstante también se dan proyecciones hacia y desde otras estructuras corticales y subcorticales relacionadas con cada circuito. A pesar de estar formados por estructuras anatómicas en común funcionan por separado y en paralelo facilitando la activación o la inhibición de las zonas de la corteza frontal en función de la relevancia de cada estímulo. El resultado de estas secuencias de activación/inhibición de la corteza frontal, será la conducta global del organismo (motora, cognitiva y social) (Catalá-Barceló 2002, Miller & Cummings, 2007).

Los circuitos fronto-subcorticales se encuentran asociados a distintos perfiles cognitivos, conductuales y emocionales, por lo cual dependiendo de qué circuito se vea afectado dará como resultado diferentes características sintomatológicas (Tekin & Cummings, 2002, Miller & Cummings, 2007).

Lesiones en el circuito pre-frontal dorsolateral producen déficits en la fluidez verbal y no verbal, disminución en la capacidad para la resolución de problemas, déficit para establecer cambios y dificultades en el aprendizaje. Las lesiones en el circuito orbitofrontal producen desinhibición e irritabilidad. La apatía y disminución de la iniciativa, se observa generalmente cuando la lesión está localizada en el circuito del cíngulo anterior (Cummings, 1993, Alexander & Stuss, 2000).

Neuroquímica de los circuitos fronto-subcorticales

Desde el punto de vista neuroquímico, las fibras de cada circuito originadas en el lóbulo frontal son mediadas por el Glutamato (GLU) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). El GLU actúa como excitador entre la corteza y el tálamo y entre el tálamo y la corteza. El GABA actúa como inhibidor entre las conexiones del estriado y el pálido (Cummings, 2002, Peña-Casanova, 2007).

En cada uno de los circuitos se hallan dos vías: 1) una vía directa que conecta el estriado con el Globo Pálido interno (Gpi) y la sustancia negra (SN) y 2) una vía indirecta que une al cuerpo estriado con el Globo Pálido externo (GPe) y luego se dirige al GPi/SN a través del núcleo subtalámico (NST). Tanto la vía directa como la indirecta proyectan desde el GPi/SN hacia el tálamo que cierra el circuito proyectando nuevamente hacia la corteza (Cummings, 2002).

Desde la corteza, fibras excitatorias GLU se dirigen hacia el estriado. Desde aquí se envían proyecciones inhibitorias tanto a las neuronas del GPi/SN (vía directa) como al GPe (vía indirecta). En la vía indirecta, GPe envía proyecciones inhibitorias GABA hacia el NST, el cual a su vez conecta con GPi/SN mediante fibras excitatorias GLU. Finalmente GPi/SN proyecta hacia los núcleos talámicos utilizando GABA como neurotransmisor, cerrando el circuito a través de proyecciones excitatorias que llegan al área cortical donde se originó el circuito. (Cummings, 2002, Miller & Cummings, 2007, Peña-Casanova, 2007). Ambas vías pueden visualizarse en la figura 3.

Tanto el circuito directo como el indirecto modulan la entrada al tálamo (Cummings, 2002, Peña-Casanova, 2007). El tálamo regula la información proveniente de los estímulos sensoriales y las señales neurales que controlan el movimiento, el aprendizaje y las emociones (Labos et al., 2008).

A través de la vía directa se influencia al tálamo de forma excitatoria inhibiendo la inhibición. A través de la vía indirecta esto se da de forma inhibitoria, inhibiendo una excitación. La disfunción en el circuito directo causa la inhibición anormal del tálamo, mientras que la disfunción del circuito indirecto conduce a la desinhibición y la hiperactividad del tálamo (Cummings, 2002, Peña-Casanova, 2007).

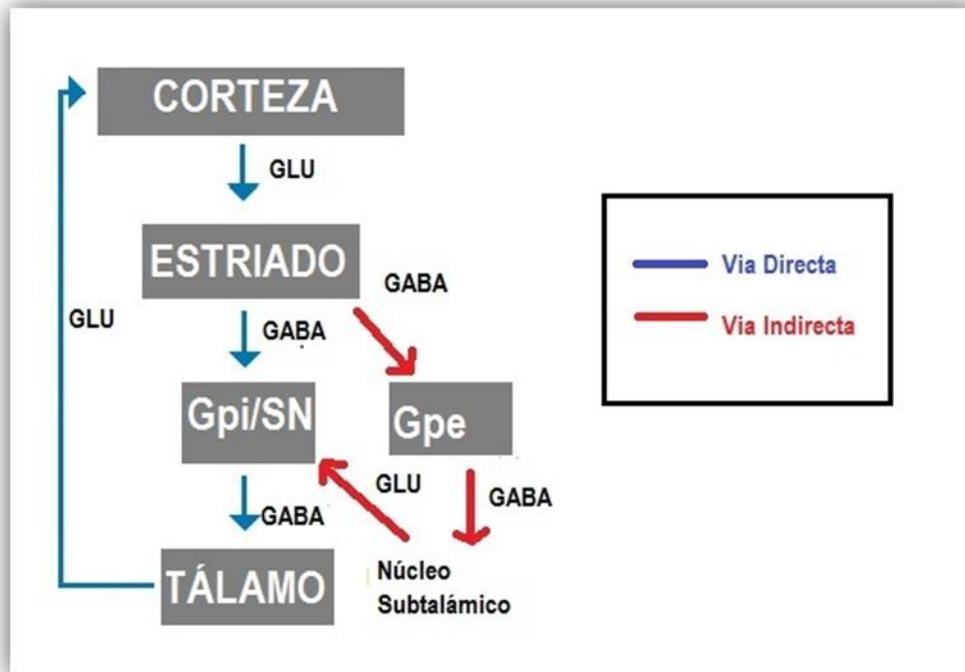


Figura 3. Esquema básico de la vía directa e indirecta de los circuitos fronto-subcorticales (Ver texto).

La interacción de todas estas estructuras y sistemas proporciona como resultado una determinada conducta (Peña-Casanova, 2007). La alteración de las funciones ejecutivas podría ser una consecuencia de la desconexión de la corteza pre-frontal con las estructuras subcorticales (Labos et al., 2008).

Algunos autores plantean que el desequilibrio de las vías directas e indirectas dentro de algún circuito fronto-subcortical se manifestará como sintomatología relacionada con trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos el TOC (Cummings, 2002, Miller & Cummings 2007).

3. El trastorno obsesivo-compulsivo y la región pre-frontal

Existen varios modelos o teorías sobre el funcionamiento del TOC. Uno de los modelos planteados como etiología del TOC es la disfunción de los circuitos fronto-estriatales puesto que son considerados fundamentales y necesarios para la regulación de la conducta (Urbistondo, Macbeth, Kichic, Ibanez, 2011). El correcto funcionamiento de estos circuitos permite el proceso que se lleva a cabo en la toma de decisiones, el control ejecutivo, la planificación y el control inhibitorio. Una lesión en estos circuitos provocaría una alteración en las funciones ejecutivas (responsables de los procesos cognitivos), explicaría el fenómeno intrusivo y las conductas ritualizadas características de este trastorno (Andres-Perpiñá, et al., 2002).

Tres de estos circuitos determinan el comportamiento cognitivo y afectivo, e inician en diferentes regiones de la corteza pre-frontal: en la región dorsolateral, en la región lateral orbital y en la corteza del cíngulo anterior (Alexander & Stuss, 2000) (Ver Figura 4).

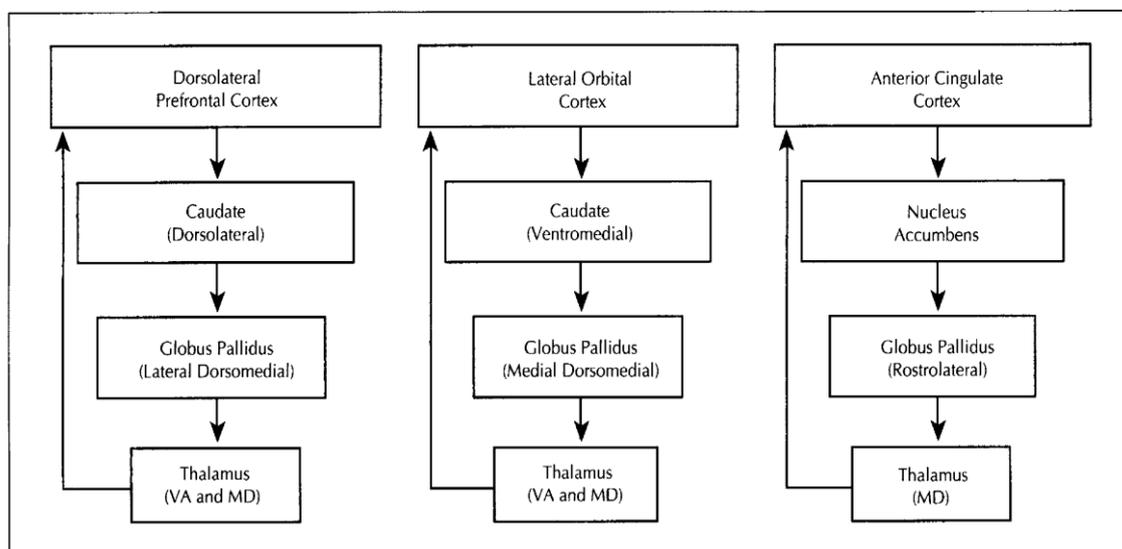


Figura 4. Organización de los tres circuitos fronto-subcorticales relacionados con el comportamiento cognitivo y afectivo (Extraído de Cummings, 1993).

Cummings (1993, 2002) afirma que existe una implicación directa de estos circuitos en los trastornos psiquiátricos como el obsesivo-compulsivo y asegura que

existe una relación significativa entre el déficit de estos circuitos y los desórdenes severos de la conducta.

El circuito más postulado como aquel que ha proporcionado la base para diversos modelos biológicos del TOC es el circuito orbitofrontal (Miller & Cummings, 2007, Menzies et al., 2008) (Ver Figura 5). El funcionamiento de este circuito explicaría los rituales compulsivos, la rigidez cognitiva, el aumento de la preocupación y los sentimientos de culpa (Bruno, Basabilbaso & Cursak, 2013).

En personas sanas los pensamientos obsesivos podrían pasar a través de la corteza orbitofrontal del circuito directo, inhibiéndose de forma apropiada en el circuito indirecto. Sin embargo, en los pacientes con TOC el sistema puede tener un umbral significativamente muy por debajo en la detección de estímulos, provocando la aparición de los comportamientos típicos de esta patología (Navarro & Puigcerver, 1998).

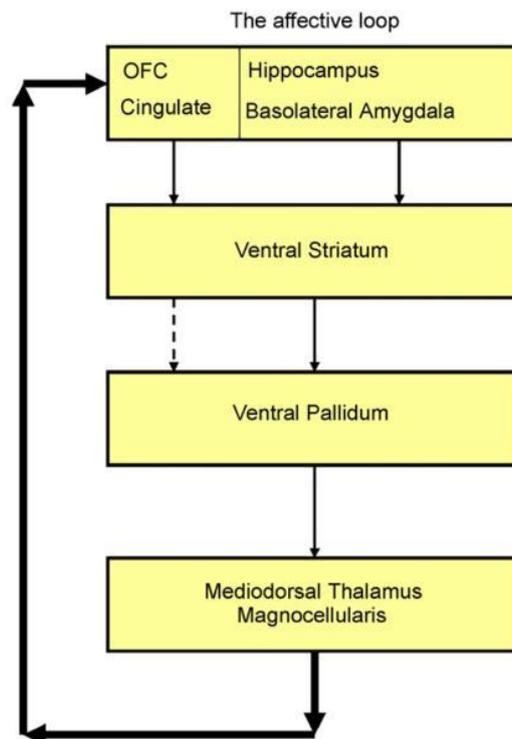


Figura 5. El circuito orbito-frontal-estriado (Extraído de Menzies, et al., 2008).

En relación al dominio emocional las conexiones tálamico-amigdalinas aparecen como el sustrato neuroanatómico motivacional y afectivo de este trastorno (Andres-Perpiñá et al., 2002). La amígdala interviene en la respuesta de temor condicionado y en la asignación de significado emocional a distintos estímulos. (Sánchez-Navarro &

Román 2004.). El tálamo participa en la activación de la amígdala cuando surgen situaciones de peligro, esto produce que la amígdala desencadene respuestas automáticas y endocrinas que son integradas por el hipotálamo (encargado de regular funciones vitales según los estados emocionales, p.ej. temperatura, frecuencia cardiaca, presión sanguínea) (Kandel, Schwartz & Jessell, 1997).

En el caso del TOC, la presencia de un estímulo irrelevante produciría una sobreactivación en el sistema y generaría una respuesta emocional desproporcionada que llevaría a la obsesión (Soto, 2012). El temor condicionado reforzaría la repetición de las conductas con el fin de evitar la ansiedad y produciría de esta forma la compulsión (Andres-Perpiñá et al., 2002).

Resulta sumamente interesante el trabajo de revisión realizado por Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins & Sahakian (2005) en el que se expresan déficits en los procesos inhibitorios, a nivel cognitivo y conductual, que podrían explicar los síntomas observados en pacientes con TOC. Según estos autores las anomalías en el circuito cortico-subcortical, particularmente en el circuito orbito-fronto-lateral, podrían explicar las bases neurobiológicas de esos fallos inhibitorios. (Ver figura 6).

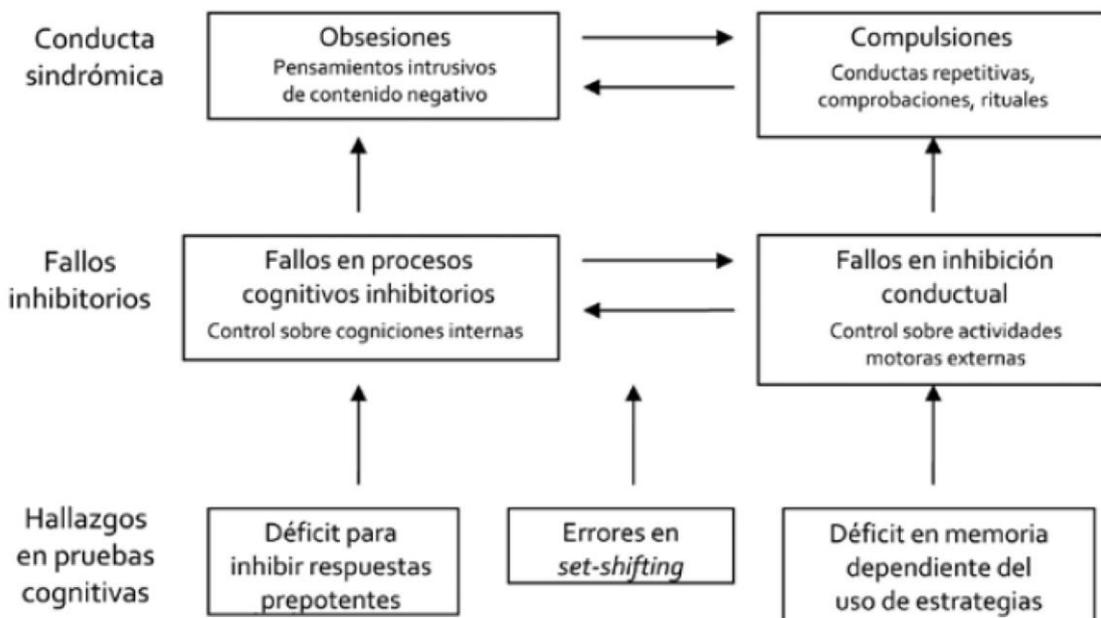


Figura 6. Modelo de Chamberlain et al. (2005) (Extraído de Pena-Garijo et al., 2010).

3.1 Estudios de Neuroimagen

Los avances en neuroimagen y neuropsicología han contribuido a la comprensión de la fisiopatología del TOC (Mataix-cols, 2001). Los estudios de neuroimagen permiten estudiar el cerebro humano en vivo (Carretié e Iglesias, 1995) y se clasifican en: estructurales y funcionales (Labos et al., 2008).

Neuroimagen estructural. Las técnicas de neuroimagen estructural permiten ver propiedades estructurales del cerebro. Entre estas técnicas se encuentra la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Labos et al., 2008, Maestú, Ríos & Cabestrero 2007).

- El TAC permite observar el cerebro humano en vivo mediante una reconstrucción de imágenes (cortes o secciones) obtenidas con rayos X (Carretié e Iglesias, 1995).

- La RMN es una metodología totalmente inocua, proporciona imágenes sobre planos o cortes del cerebro pero no usa rayos X, ni sustancia radioactivas, utiliza campos magnéticos y ondas de radio (Maestú et al., 2007, Carretié e Iglesias, 1995).

Neuroimagen funcional. Son las técnicas más utilizadas en la actualidad, permiten el estudio funcional del cerebro y la evaluación de los cambios en su actividad. Estas técnicas son: la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la Resonancia magnética funcional (RMf) (Labos et al., 2008, Maestú et al., 2007).

- El PET es una técnica de diagnóstico capaz de medir la actividad metabólica del cerebro. Se estudia la radiación electromagnética resultante de introducir de forma intravenosa un marcador reactivo a un paciente (Maestú et al., 2007), proporcionando información fisiológica sobre qué áreas están activas, en qué grado y cuáles no lo están (Carretié e Iglesias, 1995).

- El SPECT es una técnica de imágenes tomográficas. Se inicia mediante la emisión de radiación en forma de rayos gamma, que luego son convertidas en una señal eléctrica, cuyo registro queda almacenado en una computadora encargada del

procesamiento y del análisis cualitativo o cuantitativo de los datos (Páez & Pabón, 2000).

- La RMf es la técnica de imagen más utilizada en neurociencias (Maestú et al., 2007). Esta técnica detecta los cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro relacionados con procesos mentales, por ejemplo durante la ejecución de una tarea (Armony, Trejo-Martínez y Hernández, 2012).

En el caso del TOC los estudios de imagen estructural han identificado anomalías volumétricas en el estriado, la amígdala y el córtex orbitofrontal, mientras que los estudios de imagen funcional han sugerido una hiperactividad del circuito cortico-estriado-tálamico-cortical que incluye específicamente el córtex orbitofrontal anterior y el núcleo caudado. El sistema paralímbico también se encuentra hiperactivado, pero esta activación es inespecífica y común a diferentes trastornos de ansiedad (Mataix-Cols, 2001).

Mataix-cols et al. (2004) realizaron una investigación con 17 sujetos con TOC (11 pacientes hospitalizados y 6 pacientes ambulatorios). Todos los sujetos participaron en 4 experimentos mientras se les estudiaba con técnicas de RMf.

Los participantes fueron escaneados mientras se les presentó de forma alternada diferentes bloques emocionales (relacionados con el lavado, la comprobación, la acumulación y otros sin relación a ningún síntoma) e imágenes neutras. El objetivo era imaginar escenarios relacionados con el contenido de cada tipo de imagen mientras se les proporcionaba de forma auditiva las siguientes instrucciones: "Imagine que usted debe entrar en contacto con lo que se muestra en la siguiente foto sin asearse después" (lavado); "Imagínese que usted no está seguro si apagar o bloquear los siguientes objetos y es imposible que pueda volver atrás y comprobar" (revisión); "Imagínese que el siguiente objetos pertenecen a usted y que usted debe tirarlo a la basura para siempre" (acumulación); "Imagínese que usted debe tocar o estar de pie sobre los siguientes objetos" (aversivo); "Imagínese que usted está completamente relajado mientras observa las siguientes escenas" (neutro).

En esta investigación Mataix-cols et al. (2004) lograron identificar sustratos neurales que subyacen a las diferentes dimensiones sintomáticas del TOC. La región pre-frontal ventromedial y núcleo caudado derecho estarían implicados en la compulsión de lavado, el pálido-putamen / pálido-tálamo y áreas corticales dorsales

estarían implicadas en la comprobación. Por último la circunvolución pre-central izquierda y la corteza orbitofrontal derecha se relacionarían con la acumulación compulsiva.

Menzies et al. (2008) plantean que si bien son claras las anomalías presentes en las regiones orbitofrontales en personas con TOC, también se observan anomalías en la activación frontal lateral, la corteza cingulada anterior, occipital media, parietal y el cerebelo. Esto sugiere que podrían existir otros sistemas cerebrales implicados en esta patología (Ver Figura 7).

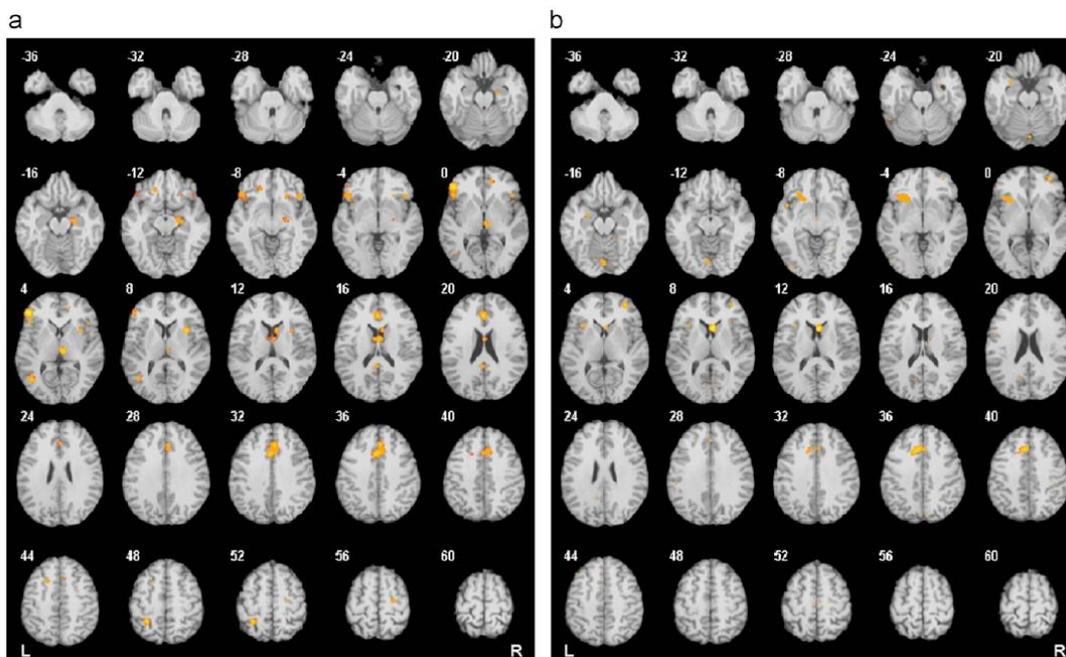


Figura 7. Imagen de RMf, (a) Personas con TOC, (b) Voluntarios sanos (Extraído de Menzies et al., 2008).

Según Miller & Cummings (2007) los datos que aportan un conocimiento más certero sobre la fisiopatología del TOC provienen de estudios de neuroimagen funcional, SPECT, PET y RMf. Estos autores realizaron una revisión bibliográfica sobre estudios de la función cerebral en pacientes con TOC desde diferentes aspectos: (1) en condiciones de reposo, en comparación con los pacientes normales; (2) durante la provocación de los síntomas, en comparación con el estado de reposo; y (3) estudios en reposo o en provocación de síntomas, comparando la función cerebral antes y después del tratamiento con Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Ver Figura 8).

		ACC	OFC	DLPFC	Caudate	Put	Thal
<u>Resting studies</u>							
Baxter et al. (1988)	PET		↑		↑		
Swedo, Schapiro, et al. (1989)	PET	↑	↑	↑			
Machlin et al. (1991)	SPECT	↑	↑				
Sawle et al. (1991)	PET		↑	↑			
Rubin et al. (1992)	SPECT		↑	↑	↓		
Lucey et al. (1997)	SPECT			↓	↓		
Lacerda et al. (2003)	SPECT	↑		↑		↑	
<u>After treatment by SSRI</u>							
Benkelfat et al. (1990)	PET		↓		↓	↓	
Baxter et al. (1992)	PET	↓			↓	↓	
Swedo et al. (1992)	PET		↓				
Saxena et al. (1999)	PET		↓		↓		
Saxena et al. (2002)	PET		↓				↓
<u>Symptom provocation</u>							
Rauch et al. (1994)	PET	↑	↑	↑	↑		
McGuire et al. (1994)	PET		↑		↑		
Breiter et al. (1996)	fMRI	↑	↑	↑	↑		
Adler et al. (2000)	fMRI	↑	↑	↑			
Mataix-Cols (2004)	fMRI	↑	↑	↑		↑	↑

Figura 8. Revisión sobre estudios de neuroimagen en personas con TOC (Miller & Cummings, 2007).

En la mayoría de los estudios en condiciones de reposo se encontró una mayor actividad en la COF en comparación con sujetos sanos. En otras áreas del cerebro los resultados fueron menos constantes. En la mayoría de los estudios, se observó que la actividad cerebral se redujo después del tratamiento con los ISRS y mediante la provocación de los síntomas se encontró mayor actividad en las áreas de la COF, CDL y en la corteza del cíngulo anterior (Miller & Cummings, 2007).

A pesar de la información que estas técnicas aportan sobre el modelo orbito-frontal-estriado, algunos autores plantean que el modelo podría no ser suficiente para explicar las bases cerebrales del TOC. Esto se debe a las incongruencias encontradas entre el planteamiento teórico del modelo y los resultados de los estudios realizados (Fenger et al., 2005, Menzies et al., 2008). Los hallazgos sugieren que las diferentes dimensiones de los síntomas obsesivo-compulsivos son mediados por diferentes componentes de los circuitos frontoestriatales y talámicos (Mataix-cols et al., 2004, Pena-Garijo et al., 2010).

Por otro lado las discrepancias observadas en los estudios de imagen funcional podrían estar relacionadas con la mezcla de pacientes que presentan diversas

dimensiones sintomáticas y también con la comorbilidad asociada a esta patología que en ocasiones no es tomada en cuenta (p.ej., la depresión mayor).

En lo que respecta a estas consideraciones, el TOC puede ser considerado como un espectro de múltiples síndromes potencialmente superpuestos en lugar de una entidad nosológica unitaria (Mataix-cols et al., 2004, Miller & Cummings, 2007).

3.2 Tratamientos

A lo largo del tiempo el TOC ha demostrado ser muy resistente a los diferentes abordajes terapéuticos (Rivadeneira, Dahab & Minici, 2006, Vallejo, 2001). Los tratamientos utilizados con más frecuencia son los farmacológicos y el tratamiento psicológico denominado “exposición con prevención de respuesta” (EPR) (Zamora & Martínez, 1997, Kaplan & Sadock, 2009). Cuando el trastorno es grave y se vuelve refractario a todos los tratamientos, se deriva en algunos casos a neurocirugía psiquiátrica (Pedrosa-Sánchez y Sola, 2003).

Tratamientos psicofarmacológicos

Los tratamientos psicofarmacológicos que han demostrado mayor eficacia para la remisión de la sintomatología del TOC son los que incluyen Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la Clomipramina (Zamora & Martínez, 1997, Kaplan & Sadock, 2009).

ISRS:

Los ISRS más usados y sus respectivas dosis terapéutica son: Clorimipramina 150-250 mg, Fluoxetina 20-80 mg, Fluvoxamina 100-300 mg, Sertralina 50-200 mg, Paroxetina 20-50 mg. La respuesta surge a partir de las primeras 10-12 semanas y la reducción de los síntomas se da en un 40%-50% aproximadamente (Zamora & Martínez, 1997).

Bhikram (2012) incluye a otro ISRS, el citalopram (antidepresivo e inhibidor selectivo de recaptación de serotonina) que tiene efectos inmediatos en los circuitos neuronales implicados en el TOC y en la ansiedad asociada. Este autor afirma que los medicamentos anti-obsesivos intravenosos han demostrado ser más eficaces. Estos

presentan beneficios más rápidos que la medicación oral en el tratamiento de los síntomas. Mientras que los ISRS pueden reducirlos en un 30-60 %, por lo general tienen tiempos de retardo largos antes del inicio de la mejoría, requieren dosis más altas en comparación con otros trastornos y muchas veces se necesita a largo plazo.

Según el autor, mayores grados de reducción de los síntomas e inicios más rápidos han sido reportados en los estudios que utilizan la clomipramina y citalopram.

Clomipramina:

La clomipramina (fármaco antidepresivo de perfil serotoninérgico) fue el primer fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento del TOC (Kaplan & Sadock, 2009). Este fármaco es igual de eficaz que los ISRS pero produce mayores efectos secundarios como sequedad en la boca y estreñimiento (Lóyzaga & Nicolini, 2000, Kaplan & Sadock, 2009).

Existen evidencias clínicas que demuestran la eficacia de este medicamento junto con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina. De todas formas solo el 40% presentan cambios clínicos. En la mayoría de los casos la remisión de los síntomas se da de forma incompleta o directamente no se presentan cambios. En base a estas evidencias podría afirmarse que la hipótesis serotoninérgica no puede aceptarse como única en relación a este trastorno. Esto implica suponer que podrían existir otros sistemas de neurotransmisores involucrados como el dopaminérgico y el gabaérgico, poniendo de manifiesto la heterogeneidad neurobiológica del TOC (Andres-Perpiñá et al., 2002, Miller & Cummings, 2007, Rodríguez, 2011).

Tanto los ISRS como el antidepresivo tricíclico clomipramina son tratamientos farmacoterapéuticos de primera línea para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo. Los ISRS tienen un perfil de efectos secundarios mejor tolerado que la clomipramina y generan un mejor apego al tratamiento (Kaplan & Hollander, 2003).

Es importante tener en cuenta que el TOC se encuentra asociado a otros trastornos como la depresión mayor, el trastorno bipolar, la fobia social, la fobia específica y ansiedad generalizada (APA, 2013) y en ese caso es imprescindible agregarle al tratamiento otro tipo de fármacos (Zamora & Martinez, 1997).

Si no se observa respuesta con el tratamiento farmacológico, la opción es comenzar con terapia psicológica, aunque la combinación de ambos tipos de tratamientos demuestran mejores resultados clínicos que cada uno de ellos por separado (Kaplan & Sadock, 2009).

Tratamiento de exposición con prevención de respuesta

Según diversos autores el tratamiento psicológico más eficaz para remitir la sintomatología del TOC es el EPR. Este abordaje terapéutico ha conseguido mejorar el 80% de los síntomas e incluso ha logrado remitirlos totalmente (Vallejo, 2001, Rivadeneira et al., 2006).

El EPR consiste en exponer de forma repetida y prolongada al sujeto a situaciones y estímulos ansiógenos (mínimo 45 min), con el fin de prevenir la respuesta y bloquear al acto compulsivo. Esta exposición puede ser llevada a cabo de forma imaginaria o en vivo, dirigida por un terapeuta o autodirigida en un promedio de 20 sesiones (Zamora & Martínez, 1997, Rivadeneira et al., 2006, Bados, 2009, Bados & García-Grau, 2011).

Por ejemplo, la idea obsesiva de contaminarse o ensuciarse al tocar personas u objetos genera ansiedad. Esta es afrontada por el sujeto de dos formas: evitando tocar los objetos ansiógenos y lavándose las manos compulsivamente en caso de haberlos tocado o ante la duda. Estas conductas previenen la ansiedad o la reducen a corto plazo pero generan un refuerzo negativo y provocan que el problema se mantenga. Por ello el tratamiento se divide en dos partes, se implementa la exposición (p.ej., tocar los objetos ansiógenos) sumado a la prevención de respuesta (p.ej., no efectuar la compulsión, en este caso no lavarse las manos de forma repetitiva). De esta forma el sujeto debe tolerar el malestar y la sensación de suciedad hasta lograr que esta se reduzca o desaparezca. Este tratamiento consigue una habituación de la ansiedad evitando así las compulsiones (Zamora & Martínez 1997, Rivadeneira et al., 2006, 2008, Bados & García-Grau, 2011).

Más allá de la eficacia de los tratamientos farmacológicos o psicológicos de forma aislada, la administración conjunta de ellos es la mejor elección para el abordaje de esta patología tan compleja (Rivadeneira et al., 2006).

Neurocirugía psiquiátrica

La neurocirugía psiquiátrica es una alternativa que se utiliza de forma excepcional en algunas patologías psiquiátricas severas y resistentes a las terapéuticas tradicionales. En el caso del TOC estas técnicas son utilizadas siempre y cuando exista refractariedad a los tratamientos, discapacidad invalidante, gravedad (más de 20 puntos en la escala Y-BOCS) y antecedentes de al menos 5 años de enfermedad sin remisión significativa de los síntomas (Pedrosa-Sánchez, et al., 2003).

Se han propuesto cuatro técnicas quirúrgicas para este tipo de pacientes: la capsulotomía anterior, la cingulotomía, la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica. En términos generales consisten en interrumpir las conexiones entre la corteza frontal y estructuras subcorticales (Miller & Cummings, 2007).

Por último, existe un tratamiento quirúrgico no aversivo denominado estimulación profunda cerebral que consiste en la implantación de un neuroestimulador que envía impulsos eléctricos a puntos específicos del cerebro. Es un tratamiento reversible, ajustable a cada paciente, es menos agresivo que el resto de las neurocirugías y se obtienen mejores resultados (Seijo-Zazo et al., 2007).

4. Hallazgos Neuropsicológicos en el Trastorno obsesivo-compulsivo

Desde el punto de vista de la neuropsicología clínica, los hallazgos con mayor cohesión proponen que el TOC estaría asociado a un déficit en el procesamiento de la información. Las funciones cognitivas afectadas con mayor frecuencia serían: las aptitudes visuoespaciales y visuoespaciales, la memoria no verbal y las funciones ejecutivas (Mataix-Cols & Junqué, 2006, Martínez-González et al., 2008).

4.1 Habilidades visuoespaciales y visuoespaciales

La habilidad constructiva combina la actividad perceptiva con la respuesta motora y siempre tiene un componente espacial. Sin embargo, las alteraciones constructivas pueden aparecer en ausencia de un déficit perceptivo concomitante. La habilidad constructiva (praxia constructiva o capacidad visuoespacial) hace referencia a la capacidad para dibujar o realizar construcciones bidimensionales o tridimensionales. Copiar dibujos lineales con lápiz y papel, reproducir dibujos con cerillas o palillos y hacer construcciones con cubos, son tareas que suelen utilizarse en la evaluación de las funciones visuoespaciales (Labos et al., 2008).

La habilidad visuoespacial es una habilidad perceptivo-motora muy compleja y abarca dos clases de actividades: dibujos y construcción o ensamblaje. Se evalúan por un lado las habilidades grafomotoras y por otro la reunión y el ensamblado (Labos et al., 2008).

Habilidades grafomotoras

Estas habilidades implican la utilización de aspectos perceptivos visuales pero también involucran la manipulación y reunión de partes en un todo (Labos et al., 2008).

Su evaluación se da mediante tareas de copia y dibujo libre. En el caso de figura libre se le pide al sujeto que dibuje en ausencia de un modelo. En tareas de copias las

pruebas más utilizadas son: el test de Figura Compleja de Rey y el test de retención de Benton (BVRT-5) (Labos et al., 2008).

- La figura Compleja de Rey implica que el sujeto copie una figura compleja y la evoque pasados 20 minutos, permitiendo evaluar la memoria visoespacial inmediata y demorada, procesos visoconstructivos, la organización de la información, la planeación, las estrategias ante la solución de problemas, las habilidades perceptuales, motoras y la memoria episódica (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

- El BVRT-5 evalúa la memoria visual, percepción visual y habilidades constructo-visuales. Consta de una serie de tarjetas con diseños geométricos que se exponen durante diez segundos y a continuación, se le pide al sujeto que reproduzca el diseño de memoria o en una hoja de papel, de uno en uno inmediatamente después de que cada tarjeta ha sido cubierta (Ardila & Ostrosky, 2012).

Habilidades de reunión y ensamblado

Estas habilidades involucran el componente espacial de la percepción, el nivel conceptual y la actividad motora. Las pruebas más utilizadas para su evaluación son: diseño con Cubos y Rompecabezas del Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Labos et al., 2008).

- La sub escala de diseños de Cubos es una prueba visuoconstructiva con una carga muy importante de componentes visoespaciales (Labos et al., 2008). Está formada por un conjunto de diseños geométricos bidimensionales impresos o ejemplificados con el material y el examinado debe replicar con cubos coloreados en dos colores. Evalúa la capacidad de análisis y síntesis visual y la reproducción de dibujos geométricos abstractos (Wechsler, 2002).

- La sub escala de Rompecabezas es una prueba donde el examinado debe unir piezas de un sistema coherente. Mediante esta prueba se estudia la capacidad de sintetizar un todo a partir de sus partes, la organización visual, la coordinación visomotora y la presencia de impulsividad (Wechsler, 2002).

Mataix-Cols & Junqué (2006) aseguran que existen alteraciones en las aptitudes visuoespaciales y visuconstructivas en personas con TOC. Estos sujetos podrían tener dificultades para captar la globalidad del estímulo centrándose en los detalles y descuidando así la percepción global del estímulo. Según los autores este déficit estaría relacionado con una disfunción a nivel fronto-estriatal, sin embargo sugieren que este aspecto continúa aún en investigación.

Por otro lado Martínez-González et al. (2008) plantean que resulta difícil determinar una deficiencia específica en estas habilidades puesto que para realizar la mayoría de las pruebas neuropsicológicas es necesaria la implicación de otras funciones cognitivas y esto impide poder visualizar fallas específicamente en el campo visuoespacial.

4.2 Memoria no verbal

En sujetos con TOC también aparecen déficits en la memoria no verbal. Este tipo de memoria se define como la capacidad de aprender, de retener y de evocar imágenes u objetos nuevos, especialmente aquellos que no pueden ser descritos fácilmente con palabras (Mataix-Cols & Junqué 2006, Martínez-González et al., 2008). Las pruebas más utilizadas para su evaluación son: el test de Figura Compleja de Rey y el test BVRT-5 (Labos et al., 2008).

Según los estudios de Martínez-González et al. (2008), la explicación que le atribuyen algunos autores al déficit de la memoria no verbal en sujetos con TOC se debe a que estos presentan mayores dificultades en la codificación mnésica cuando las tareas están definidas con menos claridad, lo cual puede contribuir a la duda persistente que experimentan estos pacientes. En cambio, cuando se trata de tareas que requieren un recuerdo bajo circunstancias bien estructuradas, los pacientes con TOC tienen un rendimiento similar a los controles. En consecuencia, los déficits en el recuerdo de los sujetos con este trastorno no serían causados por una deficiencia en la memoria sino por la inhabilidad en el uso eficaz de las estrategias.

Siguiendo el pensamiento de los autores, las alteraciones en la memoria surgirían como consecuencia de una afectación frontal, lo que impediría el procesamiento global de la situación, la codificación de la información y el posterior recuerdo. Igualmente, esta dificultad a nivel de los procesos de registro y recuperación en el aprendizaje,

puede representar el sustrato cognitivo del fenómeno de la duda patológica y la posterior comprobación. Siendo la presencia de estos pensamientos intrusivos una interferencia interna que afecta la mantención de la información en la memoria de trabajo.

Mataix-Cols & Junqué (2006) no descartan lo mencionado anteriormente y sugieren que las alteraciones en la memoria están íntimamente asociadas con lesiones de los lóbulos frontales ya que se presentan las mismas alteraciones de la memoria tanto en sujetos con TOC como en sujetos con lesiones frontales.

4.3 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas (FE) son una actividad propia de los lóbulos frontales e implican aquellos procesos cognitivos de alto nivel que controlan, integran y organizan capacidades cognitivas más básicas como las mnésicas, motoras y sensoriales para orientarlos hacia la resolución óptima de situaciones complejas o novedosas (Stuss & Alexander, 2000, Lopera, 2008).

Muchos autores utilizan como analogías la organización empresarial o el director de la orquesta para definir las de forma metafórica. En esta metáfora las FE corresponden al gerente de la empresa o al director de la orquesta. Las explicaciones se basan en que cada uno de estos directores conoce todos los detalles sobre su organización; el empresario sabe cuáles son todas las secciones de su empresa; y el director de orquesta conoce todos los instrumentos y los músicos que tocan cada uno de ellos. La FE representa en este caso, la capacidad de dirigir, orientar, guiar, coordinar y ordenar la acción de los elementos de la empresa o de la orquesta para ajustarse a un fin, un objetivo o una meta planteada (Dansilio, 2004, Lopera, 2008).

Flores & Ostroksy-Solís (2008) plantean que no existe una función ejecutiva unitaria, no obstante existen diferentes procesos que convergen en un concepto general de las FE. Entre todas las descritas destacan: la planeación, el control conductual, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo y la fluidez. Lopera (2008) delimita algunas capacidades que componen el constructo de las FE y describe varios componentes:

- Iniciativa, volición, creatividad: Se refiere a la capacidad de ser creativo para inventar opciones y alternativas ante situaciones nuevas y la capacidad de activar la voluntad para la acción.
- Capacidad de planificación y organización: Refiere a la capacidad de formular hipótesis, realizar cálculos y estimaciones cognitivas y generar estrategias adecuadas para resolución de problemas y conflictos.
- Fluidez y flexibilidad para la ejecución efectiva de los planes de acción incluyendo la flexibilidad para retroceder, corregir, cambiar el rumbo de los planes de acuerdo a verificaciones de los resultados parciales que se obtengan.
- Procesos de atención selectiva, concentración y Memoria de trabajo. La atención selectiva para realizar acciones específicas y la memoria de trabajo para mantener activos los diferentes pasos y ejecutar con éxito los planes de acción
- Procesos de Monitoreo y Control inhibitorio. Refiere a la capacidad de monitorear todos los pasos a seguir, inhibir los impulsos que puedan poner en peligro el éxito de un plan y garantizar de esta forma el cumplimiento de los objetivos.

Existe una serie de controversias en relación al análisis factorial de las FE. Por un lado Tirapu-Ustárrroz, et al. (2002) señalan que: Desde un planteamiento cognitivo, la división conceptual de las habilidades ejecutivas en una serie de componentes precisa una mayor verificación. De hecho, son pocas las teorías tanto neurofisiológicas como cognitivas que se han acompañado de diseño de pruebas o tareas específicas que permitan estudiar de forma aislada cada uno de sus componentes. Esto parece lógico, por otra parte, ya que analizar cada uno de los componentes de las funciones ejecutivas y su peso factorial es una tarea que puede generar cierta confusión, pues cuando se evalúa el funcionamiento ejecutivo se hace de forma conjunta con otras funciones y no es posible realizarlo de otro modo, tal vez porque no se estudia una función, sino el acto mental complejo por excelencia (p. 682).

Sin embargo, Miyake et al. (2000) describieron tres componentes que se diferenciaban con una relativa independencia: Actualización (relacionada con la monitorización, la manipulación y la actualización de información en línea en la memoria de trabajo), Inhibición (capacidad para inhibir de forma controlada la producción de respuestas predominantes automáticas cuando la situación lo requiere)

y Alternancia (capacidad de cambiar de manera flexible entre distintas operaciones mentales o esquemas).

De todas formas Tirapu-Ustárróz et al. (2008a) sugieren que si bien los modelos factoriales son una interesante herramienta para el estudio de las funciones ejecutivas, el número de factores hallados en los diferentes análisis factoriales publicados estaría determinado por cómo es definido este constructo. Cada autor, dependiendo del modelo teórico que emplee para describir qué son las funciones ejecutivas, obtendrá determinados resultados.

Tirapu-Ustárróz et al. (2008b) también plantean que a pesar que algunos de los factores encontrados son sólidos y constantes, debido a que se repiten en los varios análisis factoriales, todavía existen diversas cuestiones por responder: "(...) ¿cómo los distintos procesos implicados en las funciones ejecutivas pueden explicar las diferentes alteraciones conductuales observadas en la clínica?, ¿cómo pueden establecerse disociaciones entre diferentes tipos de alteraciones ejecutivas y los síntomas cognitivos y conductuales observados? (...)" (p.749).

Evaluación de las Funciones ejecutivas

Diversos estudios han encontrado alteraciones de las FE en personas con TOC (Andres-Perpiñá et al., 2002).

Existen varias pruebas que se han utilizado para la evaluación de diversos componentes de la función ejecutiva, los más utilizados son: la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test), el test de fluidez verbal, la prueba de fluidez de diseños, el test de Stroop y la prueba de trazo (Trail Making Test) (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

- El WCST es uno de los test más conocido y utilizado para evaluar las funciones ejecutivas (Stuss & Levine, 2002). Evalúa la habilidad para la resolución conceptual de problemas, la capacidad para modificar estrategias incorrectas y la flexibilidad e inhibición de respuestas. Consiste en 128 cartas (en su versión manual); las cartas están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: la forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), el color (rojo, azul, verde y amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro). La tarea consiste en repartir las cartas en relación a un criterio, por ejemplo, el color. Cuando el sujeto realiza diez respuestas correctas consecutivas, consigue

una categoría y a partir de la última se cambia el criterio de clasificación sin previa advertencia. Si continúa clasificando las cartas con el criterio de la categoría anterior, se va puntuando en errores perseverativos (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

- El test de fluidez verbal fonológica es sensible a las alteraciones en el funcionamiento de las áreas pre-frontales, principalmente del área DL (Ardila & Ostrosky, 2012). Requiere que el examinado escriba o mencione la mayor cantidad de palabras que comiencen con determinada letra o que pertenezcan a una categoría específica. Se mide mediante el número de palabras producidas dentro un lapso de tiempo de un minuto (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

- La prueba de fluidez de diseños es una prueba de fluidez y de programación visomotriz. En la primera parte (dibujo libre) se le pide al examinado que dibuje el mayor número de figuras o formas, con o sin sentido, durante 3 minutos. En la segunda parte se establecen restricciones y se le presentan cuatro líneas fijas, permitiendo únicamente el diseño de figuras desconocidas o sin sentido también por un lapso de 3 minutos. Se puntúan el número de figuras logradas correctamente, el número de errores y el número de perseveraciones (figuras repetidas) (Pineda, Merchán, Rosselli & Ardila, 2000, Pineda, 2000).

- El test de Stroop es una prueba que evalúa la capacidad de inhibir una respuesta automatizada, la falta de distractibilidad, la atención selectiva y la capacidad para la resolución de conflictos. Es sensible a daños a nivel de la COF y la corteza pre-frontal medial (Ardila & Ostrosky, 2012). En una primera parte se le pide al sujeto que lea lo más rápido posible una serie de palabras en una hoja (nombres de colores) escritas en tinta negra. En la segunda parte las palabras son sustituidas por "XXXX" impresas en diferentes colores y el sujeto debe nombrar el color en el que están escritas las equis. En la tercera y última parte se le entrega una hoja donde los nombres de los colores están escritos en un color de tinta diferente al que corresponde (por ejemplo, la palabra Azul escrita en tinta Roja) y debe nombrar el color de las palabras. El tiempo por cada parte es de 45 segundos, se mide la cantidad de elementos alcanzados y se realiza una comparación de las primeras partes con relación a la última (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

- El Trail Making Test es una prueba de lápiz y papel y consta de 2 partes. En la parte "A" se le presenta al examinado una hoja en la que se encuentran distribuidos al azar

números del 1 al 25. El sujeto debe unir los números en orden consecutivo (de menor a mayor) en línea recta lo más rápido posible. En la parte “B” hay distribuidos números (del 1 al 13) y letras (de A a L) y el sujeto debe unir alternando entre número y letra, respetando el orden numérico y el alfabeto (por ejemplo, 1-A, 2-B, 3-C). La parte “A”, mide habilidades motoras, viso-espaciales y atención sostenida. La parte “B”, evalúa la flexibilidad mental y la atención dividida (Labos et al., 2008, Ardila & Ostrosky, 2012).

Disfunción ejecutiva en el Trastorno obsesivo-compulsivo

Fenger et al. (2005) realizaron una investigación con dos grupos de personas, uno con 15 sujetos con TOC y otro con 17 personas sin este trastorno. Para la evaluación se aplicaron los siguientes test neuropsicológicos: el WCST, fluencia verbal y fluencia figurativa.

La versión del WCST que se aplicó consta de cuatro tarjetas de estímulo con diferentes símbolos (círculo, triángulo, cruz y estrella) y 48 tarjetas de respuesta con diferentes combinaciones de color, forma y número de los símbolos. Se calificó el número de criterios cumplidos, el número de respuestas incorrectas y número de respuestas de perseveración. Los datos que se obtuvieron con esta prueba no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de sujetos (Fenger et al., 2005).

En el caso del test de fluencia verbal los sujetos debían mencionar la mayor cantidad de palabras con la letra “S” en un lapso de un minuto junto a una versión más exigente que implicaba mencionar animales que comiencen con la letra “F” (test de fluencia verbal en evocación categorial). En esta evaluación tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos (Fenger et al., 2005).

En el test de fluidez de diseños se les presentó a los sujetos una hoja con cuadrados idénticos, cada uno dispuestos con cinco puntos en forma de “X”, el objetivo era formar la mayor cantidad de figuras abstractas conectando los puntos con líneas rectas en un lapso de 3 minutos. A diferencia de las pruebas anteriores se detectó un deterioro significativo en el grupo de personas con TOC. Los autores sugieren que quizás el bajo rendimiento se deba a que esta prueba implica la habilidad de generar nuevas estrategias mientras que en los test anteriores las estrategias ya estaban determinadas (Fenger et al., 2005).

Por otro lado, Okasha et al. (2000) realizaron una investigación con 30 sujetos (21 hombres y 9 mujeres) diagnosticados con TOC, junto con un grupo control con la misma cantidad de voluntarios sanos. Estos grupos fueron evaluados mediante el WCST y sub-escalas del WAIS: Cubos, Dígitos y Vocabulario.

La sub escala de Cubos fue descrita en la sección sobre la evaluación de las habilidades visuoespaciales (Ver pág. 24). La sub escala de Dígitos está formada por dos tareas: Dígitos directos (repetir literalmente una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se han presentado), Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado). Esta prueba evalúa la atención, la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo (Wechsler, 2002).

Vocabulario consta de una serie de palabras presentadas de forma oral y visual, donde el examinado debe definir las oralmente. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje, la formación de conceptos verbales, la riqueza verbal y semántica del ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada (Wechsler, 2002).

Okasha et al. (2000), luego de la aplicación de las diferentes pruebas encontraron un bajo rendimiento en el puntaje del WCST en los sujetos con TOC comparado con el grupo control, lo mismo ocurrió en el ensayo de la sub-escala cubos. Estos datos sugieren que los sujetos con TOC podrían tener una alteración en el dominio visuoespacial, la flexibilidad cognitiva, el control mental, la percepción del estímulo precoz y la atención selectiva. Se considera que sufren una excesiva interferencia con el procesamiento de información y la imposibilidad de pasar por alto las señales irrelevantes.

En otra serie de estudios, Sharma et al. (2012) investigaron a 20 sujetos con TOC y a un grupo control con la misma cantidad de voluntarios sanos. Para la evaluación se utilizó el WCST y la prueba de rendimiento continuo de Conners (CPT).

El CPT es una prueba computarizada que evalúa la atención. Sobre un fondo de pantalla negro, van apareciendo una serie de letras en una sucesión rápida. El sujeto debe apretar una tecla cada vez que aparece una letra blanca, salvo cuando aparece

la letra X. Se le presentan múltiples estímulos blancos y el sujeto debe abstenerse a apretar la tecla ante el estímulo no-blanco X (único). Los parámetros que se toman en cuenta para la puntuación son: la cantidad de respuestas correctas, los errores de omisión, errores de comisión (respuesta a un estímulo no-blanco), tiempo de reacción y un índice de rendimiento global. Para determinar si la persona tiene problemas atencionales es necesario que exista un desempeño atípico en al menos 2 de estos parámetros (Labos et al., 2008).

El rendimiento de los sujetos con TOC en el WCST fue inferior en comparación con los controles sanos en todos los parámetros. En el test de ejecución continua, el grupo clínico realizó un mayor número de respuestas equivocadas y respuestas perdidas, también les tomó más tiempo para responder, presentando diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Estos hallazgos demuestran el déficit en el control inhibitorio.

El pobre desempeño mostrado por los pacientes sobre diversos parámetros del WCST según los autores, representa alteraciones en las funciones ejecutivas (principalmente en el control de inhibición, la atención y el aprendizaje por ensayo y error). Se ha demostrado que las tareas como WCST activan una red neural que incluye áreas importantes del cerebro tales como la región dorsolateral de la corteza pre-frontal (Stuus & Levine, 2002). Estas regiones tienen numerosas conexiones con los sistemas corticales implicados en el procesamiento de la información (Stuss & Benson, 1984). Por lo tanto, estos resultados sugieren que podría existir una disfunción del lóbulo frontal en estos pacientes, en base a los bajos puntajes obtenidos en el WCST (Sharma et al., 2012).

En conclusión, los resultados de ambas pruebas indican que los pacientes con TOC muestran un patrón específico de déficits cognitivos relacionados con la memoria de trabajo espacial, el sistema de cambio, el razonamiento abstracto, la capacidad de planificación, la concentración y la tarea atencional (Sharma et al., 2012).

Sin embargo, Mataix-Cols (2001) aseguran que el WCST es el test que mejor ejemplifica la inconsistencia de los resultados frontales en el TOC. Estos autores afirman que se ha visto alterado aproximadamente en el 50% de los estudios en los que se ha utilizado. Los estudios en los que los resultados fueron positivos son antiguos, mientras que los estudios más modernos han tendido a encontrar resultados negativos.

Por último, cabe destacar la investigación realizada por Menzies et al. (2007) sobre el endofenotipo neurocognitivo del TOC. El endofenotipo es un rasgo cuantitativo y hereditario asociado a un mayor riesgo genético de padecer una enfermedad (Gottesman & Gould, 2003).

Los autores estudiaron el rendimiento y el comportamiento en tareas de inhibición de respuestas de 31 sujetos con TOC, 31 familiares directos no afectados y 31 sujetos sanos. Para medir la estructura cerebral de estos sujetos se utilizó RMf mientras se les aplicaba un test de "Tarea de Señal de parada" (Stop-Signal). Este test examina la capacidad de un individuo para inhibir una respuesta motora. En pocas palabras, los participantes observaron una pantalla de una computadora en el que se presentaron visualmente una serie de cinco bloques de 64 flechas por bloque. Las flechas apuntaban hacia la derecha (50%) o a la izquierda (50%) y los sujetos respondieron en consecuencia pulsando el botón apropiado; el orden de presentación de las flechas derecha e izquierda fue aleatorio.

Por un lado se encontró que los sujetos con TOC y los familiares habían retrasado la inhibición de respuesta en la tarea Stop-signal. Esto se correlaciona con anomalías estructurales principalmente en la densidad de la sustancia gris, en las regiones orbitofrontales, la corteza cingulada, áreas corticales parietales, en el estriado y otras regiones subcorticales. Es probable que los sistemas cerebrales relacionados con la función inhibitoria estén determinados por factores familiares comunes entre los pacientes y su pariente de primer grado.

Estos hallazgos son de suma importancia ya que representan la primera evidencia de un endofenotipo neurocognitivo del TOC. Esto permitiría predecir con que probabilidad puede desarrollarse esta enfermedad y cuál es el riesgo genético de padecerla (Menzies et al., 2007).

En síntesis, a pesar de la multiplicidad de investigaciones aún continúan las incongruencias y las contradicciones entre los resultados de los distintos estudios neuropsicológicos. Hay investigaciones que encuentran diferencias en la población sana y otros que no. Los déficits no son los mismos en los diferentes estudios y es posible que existan distintos subgrupos de TOC que presenten alteraciones cognitivas distintas o incluso que solo sea un grupo de ellos los que las presenten (Andrés-

Perpiñá, et al., 2002). Esto implica continuar con algunas incertidumbres sobre déficit cognitivos presentes en el TOC así como las causas explicativas de su origen.

Martínez-González et al. (2008) sugieren que estas incongruencias son causadas por distintas razones: por un lado las muestras de las investigaciones son muy pequeñas, la disfunción cognitiva podría ser una característica tanto del TOC como de los trastornos que se relacionan con él (fobia social, ansiedad generalizada, depresión mayor, etc.) y las pruebas neuropsicológicas podrían no ser tan sensibles para diferenciar los distintos perfiles. No todos los déficits detectados en los test tienen una relación causal con los síntomas del TOC. La mayoría de los estudios de las funciones ejecutivas y de la atención no controlaron las puntuaciones altas en depresión en comparación al grupo control, por lo que los resultados pueden estar influidos por este factor o a causa de la medicación.

Estos aspectos sin duda tendrán que ser tomados en cuenta para poder continuar con la investigación de esta patología y adquirir así resultados más precisos que logren una explicación certera y ausente de tantas incongruencias.

Conclusión

En líneas generales, la revisión aquí realizada permite concluir que desde el punto de vista etiológico, los trabajos que se han realizado sobre la temática distan de ser concluyentes. De igual forma y a pesar de las discrepancias entre las distintas investigaciones existe un consenso a la hora de relacionar los síntomas del TOC con una disfunción cerebral a nivel frontal, especialmente en el circuito orbitofrontal tanto en áreas corticales como en las estructuras subcorticales y sus conexiones.

Los hallazgos relacionados con el endofenotipo neurocognitivo propuesto por Menzies et al. (2007) sin duda podrán ayudar a detectar individuos que se encuentren en riesgo de desarrollar este trastorno y de esta forma facilitar su diagnóstico.

Siguiendo el pensamiento de los autores que proponen el modelo orbitofrontal como explicación de algunas manifestaciones clínicas del TOC, es muy posible que la alteración de las áreas orbitofrontales afecte el funcionamiento ejecutivo, responsable de la planificación y resolución de problemas. Si estas áreas se lesionan, provocan inflexibilidad y disminución de la respuesta de inhibición. Estos procesos de flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta, según los estudios antes expuestos, se hallan disminuidos en los sujetos con TOC, lo que podrían indicar una disfunción a nivel de la corteza pre-frontal, principalmente de las áreas orbitofrontales. Esto produciría las alteraciones cognitivas, tales como los pensamientos intrusivos y las respuestas repetitivas o estereotipadas.

A pesar de que existen estudios de neuroimagen estructural y funcional que han proporcionado una base sólida para este supuesto, todavía no está claro por qué los pacientes con TOC desarrollan obsesiones y compulsiones. Futuros estudios con estas técnicas podrían ayudar a esclarecer cuál o cuáles son los circuitos cerebrales alterados en este trastorno.

Desde el punto de vista neuropsicológico existen algunas contradicciones, no obstante los déficits cognitivos del TOC parecerían estar asociados a alteraciones de la memoria no verbal, las funciones ejecutivas y las habilidades visoperceptivas, mientras que otras funciones como la memoria verbal o la inteligencia general estarían

intactas. Los estudios realizados no dieron resultados contundentes pero sin duda proporcionan un marco muy importante para futuras investigaciones.

Las incongruencias de los resultados en las evaluaciones neuropsicológicas podrían estar relacionadas con la comorbilidad que tiene el TOC con otros trastornos tales como la depresión, la ansiedad y las fobias. Esto dificulta poder discernir si los resultados se relacionan directamente con esta patología o están asociados también a los trastornos mencionados. Quizás existan distintos sub grupos de personas con TOC que presenten distintas alteraciones cognitivas como plantean Andrés-Perpiñá, et al. (2002).

Resulta imprescindible que se continúe con estas investigaciones para lograr unificar los conocimientos sobre el funcionamiento de los lóbulos frontales en relación a la sintomatología clínica del TOC. De esta manera se tendrá la oportunidad de encontrar formas de intervención tanto farmacológica como tratamientos psicoterapéuticos con abordajes desde una perspectiva integradora y explicativa. Con estos avances se podrá desarrollar junto con otras especialidades de la salud mental, terapéuticas rehabilitadoras que ayuden a los pacientes y sus familias a lidiar mejor con esta patología tan compleja.

Bibliografía.

- Alexander, M.P. & Stuss, D.T.** (2000). Disorders of frontal lobe functioning. *Seminars in Neurology*, 20, 427-437.
- American Psychiatric Association.** (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson
- American Psychiatric Association.** (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington VA: American Psychiatric Association.
- Armony, J.L, Trejo-Martínez D.& Hernández, D.** (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, Vol. 4. No. 2.36-50.
- Asociación Americana de Psiquiatría.** (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5*. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría.
- Andrés-Perpiñá, S., Lázaro-García L., Canalda-Salhi, G., Boget-Llucíà, T.** (2002). Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. *Revista de Neurología*, 35 (10). 959-963.
- Ardila, A., y Ostrosky, F.** (2012). *Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico*. Miami - México: Florida International University - Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bados, A.** (2009). Trastorno obsesivo-compulsivo: Naturaleza, evaluación y tratamiento [Monografía]. Universidad de Barcelona. Handle: <http://hdl.handle.net/2445/9894>
- Bados, A. & García-Grau, E.** (2011). Técnicas de exposición [Monografía]. Universidad de Barcelona. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2445/18403>
- Bhikram** (2012). Neural Circuitry in Obsessive Compulsive Disorder: an fMRI Study of the Effect of IV Citalopram. *Institute of Medical Science University of Toronto*.

- Bruno, M., Basabilbaso, J., Cursack, C.** (2013). Un Estado del Arte sobre Estudios Neurocientíficos del Trastorno Obsesivo Compulsivo. Cuadernos de neuropsicología. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, Vol. 7, 38-49.
- Carretié, L. e Iglesias, J.** (1995). *Psicofisiología. Fundamentos metodológicos*. Madrid: Pirámide
- Catalá-Barceló, J.** (2002). Papel de los ganglios basales en la Monitorización de las funciones de los lóbulos frontales. *Rev Neurol.*, 34 (04):371-378.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., y Sahakian, B.J.** (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosciences Biobehavior Review*, 29, 399-419.
- Cummings, J. L.** (1993). Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Arch Neurol.*, 50 (8).873-880.
- Cummings, J.L., Tekin, S.** (2002) Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647–654.
- Dansilio, S.** (2004). Procesos ejecutivos y lóbulos frontales. En J. Lorenzo, L. Fontán (Comp.) *Fundamentos de neuropsicología clínica* (pp. 221- 229). Montevideo: Ed. Oficina del libro FEFMUR.
- Fenger, M. M., Gade, A., Adams, K. H., Hansen, E. S., Bolwig, T. G., & Knudsen, G. M.** (2005). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nordic Journal of Psychiatry*, 59 (1), 39-44.
- Flores, J., Ostrosky-Solís, F.** (2008). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 47-58.
- Fuster, J.M.** (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373–385.

- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S.** (1989). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, 4 10126-1016.
- Gottesman, I.I., Gould, T. D.** (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160: 636–45.
- Jódar- Vicente, M.** (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev. Neurol.*, 39, 178-182.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M.** (1997). *Neurociencia y conducta*. España, Prentice Hall.
- Kaplan, H. I. & Sadock, B. J.** (1989). *Tratado de psiquiatría*. (Tomo I). 2da edición. Barcelona: Salvat.
- Kaplan, A., Hollander, E.,**(2003). A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Serv.*, 54 (8), 1111–1118
- Kaplan, H. I., Sadock, B. J.** (2009). *Sinopsis de Psiquiatría*. 10ª edición. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q.** (2006). *Neuropsicología Humana*. 5ta edición. Buenos aires. Editorial Medica Pánamericana.
- Labos, E., Slachevsky, A., Fuentes, P., Manes, F.** (2008). *Tratado de Neuropsicología Clínica*. Akadia Editorial: Buenos Aires.
- Leal-Carcedo, L. & Cano-Vindel, A.** (2008). Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo desde las nuevas perspectivas cognitivas. Estudio de un caso. *Ansiedad y Estrés*, 14, 321-339.
- Lóyzaga, C., Nicolini, H.** (2000). Tratamiento farmacológico del TOC. *Salud Mental*. V. 23, No. 6.

- Lopera, F.** (2008). Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1). 59-76.
- Luria, A.R.** (1979). *El cerebro humano y los procesos psíquicos*. Ed. Fontanella. Barcelona.
- Maestú, F., Rios-Lago, M., & Cabestrero, R.** (2007). *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos*. Barcelona: Elsevier
- Martínez-González, A. E., Piqueras-Rodríguez, J. A.** (2008). Actualización neuropsicológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev. Neurol.*, 46 (10). 618-625.
- Mataix-Cols** (2001). Neuroimagen y neuropsicología del trastorno obsesivo-compulsivo: avances recientes. *Psiquiatría Biológica*, Vol. 8, N° 2.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M.J., Speckens, A., Phillips, M.L.** (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61 (6), 564–576.
- Mataix-Cols, D., Junqué, C.** (2006). Neuropsicología del trastorno obsesivo compulsivo. In Vallejo J, Berrios G, eds. *Estados obsesivos*. 3 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; p. 75-90. Recuperado de: <http://www.biblioteca-pdf.com/2011/12/estados-obsesivos-pdf.html>.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H, Del Campo, N., et al.** (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130: 3223-36.
- Menzies, L., Chamberlain S. R., Laird A. R., Thelen S.M., Sahakian B.J.** (2008.) Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32 (3).525-549.
- Miller, B. L. & Cummings, J. L.** (2007). *The human frontal lobes: functions and disorders*. 2ª Ed. New York, Guilford Press.
- Miyake, A., Friedman. N. P., Emerson, M. J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T. D.** (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. *Cognit. Psychol.*, 41: 49-100.
- Navarro, J.F, Puigcerver, A.** (1998). Bases biológicas del trastorno obsesivo-compulsivo. *Psicología Conductual*, Vol. 6, N° 1, pp. 79-101

- Nicolini, H., Herrera, K., Páez, F., Sánchez de Carmona, M., Orozco, B., Lodeiro, G., de la Fuente, J. R.** (1996) Traducción al español y confiabilidad de la escala Yale-Brown para el trastorno obsesivo-compulsivo. *Salud Mental*, 19:13-6.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., Nahas, J., Seif, E. I., Dawla, A., Sayed, M., & El Kholi, S.** (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 281-285.
- Páez, D.I., Pabón, L.M.** (2000). El SPECT en la evaluación de las demencias. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, Vol.29, N° 2.
- Pedrosa-Sánchez, M., Sola, R. G.** (2003) La moderna psicocirugía: un nuevo enfoque de la neurocirugía en la enfermedad psiquiátrica. *Rev. Neurol.*, 36 (09):887-897.
- Peña-Casanova, J.** (2007) *Neurología de la Conducta y Neuropsicología*. Panamericana. Madrid.
- Pena-Garijo, J., Ruipérez-Rodríguez, M. & Barros-Loscertales, A.** (2010). Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional. *Rev. Neurol.*, 50, 477-485.
- Pineda, D.** (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Rev. Neurol.*, 30, 764-768.
- Pineda, D., Merchán, V., Rosselli, M. & Ardila, A.** (2000). Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Rev. Neurol.*, 31, 1112-1118.
- Rapoport, J. L.** (1992). Obsessive-compulsive disorder. *New Directions for Mental Health Services*, 54; 25–28.
- Rivadeneira, C., Dahab, J., Minici, A.,** (2008). Exposición y prevención de la respuesta-mitos y verdades. *Revista de Terapia cognitivo-conductual*, N°14
- Rivadeneira, C., Dahab, J., Minici, A.,** (2006). Cuando la ansiedad se hace ritual. *Revista de Terapia cognitivo-conductual*, N°11.
- Rodríguez, T.M.** (2011). Argumentación del tratamiento psicofarmacológico y biológico en el trastorno obsesivo-compulsivo resistente y refractario. *RevistaPsiquiatria.com*, 15:72.
- Sánchez-Navarro, J. & Román, F.** (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la expresión emocional. *Anales de Psicología*, 20(2), 223-240.

- Seijo-Zazo, E., Seijo-Fernández, F., Fernández- González, F., Alvarez- Vega, M. A., Lozano- Aragoneses, B.** (2007). Propuesta de una nueva diana para la estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev. Neurol.*, 45(7): 424-428.
- Sharma, S., Kumar, V., Trivedi, J.K., Dalal, P.K., Kumar, P., Sudarshan, S., Choudhary, S.** (2012). Neuropsychological Correlates for Obsessive Slowness. *Delhi Psychiatry Journal*, Vol.15 No.1
- Soto, M.** (2012). Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo compulsivo. *Revista de Psicología*, N°2, 61-68. Recuperado de: <http://ucsp.edu.pe/invpsicologia/wp-content/uploads/2014/01/Revista-de-Psicolog%C3%ADa-4to-art%C3%ADculo1.pdf>
- Stuss, D.T. & Benson, D.F.** (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin*, 95, 3-28.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P.** (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63: 289-98.
- Stuss, D. T., Levine, B.** (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Ann Rev Psychol.*, 53:401-33
- Stuss, D. T. & Knight, R. T.** (2002). Principles of Frontal Lobe Function. *Oxford University Press, Oxford*
- Stuss, D.T. & Floden, D.** (2003). Frontal cortex. In Ed. Nader L.), *Encyclopedia of Cognitive Science* (pp. 163-169). London: McMillan Press.
- Tekin, S. & Cummings, J. L.** (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647–654.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrín-Valero, C.** (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev. Neurol.*, 34 (7): 673-685
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., Pelegrín-Valero, C.** (2008a). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev. Neurol.*, 46 (11): 684-692.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., Pelegrín-Valero, C.** (2008b). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev. Neurol.*, 46 (12): 742-750.

- Tirado, D.E., Ricardo-Garcell J., Reyes Z.E., Lóyzaga M.C.** (2007). Neuropsychological characterization in clinical subtypes of an obsessive-compulsive disorder (OCD) sample of patients. *Salud Mental*, Vol. 30, No.1.
- Urbistondo, C., Macbeth, G., Kichic, R., Ibanez, A.** (2011). El modelo fronto-estriado del trastorno obsesivo-compulsivo: Evidencia convergente de estudios de potenciales evocados relacionados a eventos. *Revista Virtual de la Facultad de Psicología y Psicopedagogía de la Universidad del Salvador*, 25(1). 120-133.
- Valdés, G., J. L. & Torrealba, L., F.** (2006). La corteza prefrontal medial controla el alerta conductual y vegetativo: Implicancias en desórdenes de la conducta. *Revista Chilena de neuro-psiquiatría*, 2006; 44(3): 195-204
- Vallejo, M.A.** (2001) Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno obsesivo compulsivo. *Psicothema*, vol. 13, N°3, 419-427. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72713307>
- Wechsler, D.** (2002). *Test de inteligencia para adultos (WAIS III)*. Buenos Aires: Paidós.
- Zamora, R., Martínez, A.** (1997). Abordaje cognitivo-comportamental y farmacológico del trastorno obsesivo-Compulsivo. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*. N° 335. Recuperado de: http://www.captauru.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=47